N° D'ORDRE:

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

MAURICE PHILIPPE GOELDNER
Attaché de Recherche au C.N.R.S.

PYRIDINES - DIHYDROPYRIDINES
SYNTHÈSES ET RÉACTIONS THERMIQUES

Soutenue le 25 mars 1972 devant la Commission d'Examen:

MM.	G. OURISSON	Président
	J. F. BIELLMANN	Examinateurs
	F. GAULT	
	F. LEGOFFIC	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548025_0020

N° D'ORDRE:

THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

MAURICE PHILIPPE GOELDNER
Attaché de Recherche au C.N.R.S.

PYRIDINES - DIHYDROPYRIDINES SYNTHÈSES ET RÉACTIONS THERMIQUES

Soutenue le 25 mars 1972 devant la Commission d'Examen:

MM.	G. OURISSON	Président
	J. F. BIELLMANN	Examinateurs
	F. GAULT	
	F. LEGOFFIC	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

Président : Professeur G. OURISSON

Vice-Présidents : Professeur A. CHAUMONT
Professeur G. LAUSTRIAT

Secrétaire Général : G. KIEHL

PROFESSEURS, MAITRES DE CONFERENCES, DIRECTEURS ET MAITRES DE RECHERCHE DES U.E.R. RESPONSABLES DES DOCTORATS ès-SCIENCES

Doyens Honoraires : A. KIRRMANN, P. LACROUTE, J.H. VIVIEN, H.J. MARESQUELLE, G. MILLOT

Professeurs Honoraires : P. DE BEAUCHAMP, L. BOISSELET, H. CARTAN, G. CERF, C. CHABAUTY, A. CHRETIEN, J. DENY CH. EHRESMANN, M. FRECHET, Mle S. GILLET, A. HEE, R. HOCART, A. KIRRMANN, G. LEMEE, P. L'HERITIER, A. LICHNEROWICZ, L. NEEL, H.J. MARESQUELLE, Ch. SADRON, F. TERROINE, H. VILLAT, H. WEISS, Et. WOLFF, J. YVON.

Maître de Conférences Honoraire : R. WEIL.

Professeurs :

H. FORESTIER.....	T	Chimie générale
J. ROTHE.....	T	Physique du Globe
P. LACROUTE.....	T	Astronomie
J.H. VIVIEN.....	T	Zool.& Embryol. exp.
A. MAILLARD.....	T	Physicoch. du pétrole
S. GORODETZKY.....	T	Phys. gén. & Phys. nucl.
L. SACKMANN.....	T	Mécanique des Fluides
J. BYE.....	T	Chimie Physique
Mle M. PEREY.....	T	Chimie nucléaire
S. GOLDSZTAUB.....	T	Minéral. & Pétrogr.
P. JOLY.....	T	Biologie générale
H. BENOIT.....	T	Physicoch. macromol.
P. CUER.....	T	Phys. gén. & Phys. corpusc.
G. MILLOT.....	T	Géol. & Paléontologie
R. LECOLAZET.....	TTP	Physique du Globe
H. SAUCIER.....	TTP	Minéralogie
R. ROHMER.....	T	Chimie Minérale
Mle A. GAGNIEU.....	TTP	Botanique
F. STUTINSKY.....	T	Physiologie générale

B. WURTZ.....	TTP	Chimie biologique
J. BRENET.....	T	Electrochimie
J.P. EBEL.....	T	Chimie biologique
G. OURISSON.....	TTP	Chimie
A. COCHE.....	TTP	Physique nucléaire
R. CERF.....	T	Physique générale
J. FRENKEL.....	TTP	Mathématiques
A. DELUZARCHE.....	TTP	Chimie
R. ARMBRUSTER.....	TTP	Physique
A. ROCHE.....	TTP	Physique du Globe
L. HIRTH.....	T	Microbiologie
A. FUCHS.....	T	Mécanique rationnelle
A. GALLMANN.....	TTP	Physique
P. MIALHE.....	TTP	Physiologie animale
J. PARROD.....	TTP	Chimie
Mme D. MAGNAC.....	TTP	Physique
M. DAUNE.....	PSC	Physique
J.P. ADLOFF.....	TTP	Chimie nucléaire
D. BERNARD.....	TTP	Méth. math. de la Phys.
E. DANIEL.....	T	Physique expérimentale
P. CHEVALLIER.....	T	Physique
G. REEB.....	T	Topologie
J. WUCHER.....	TTP	Physique
Mme M. BRINI.....	TTP	Chimie
H. DURANTON.....	TTP	Botanique
R. WEISS.....	TTP	Chimie
P. FEDERLIN.....	TTP	Chimie
J.P. SCHWING.....	TTP	Chimie
M. SIESKIND.....	PSC	Physique
G. MONSONEGO.....	T	Physique Théorique
C. WIPPLER.....	T	Physicoch. des Hts Polym. ind.
G. WEILL.....	TTP	Physique
A. CLAUSS.....	PSC	Chimie
E. FOLLENIUS.....	PSC	Zoologie
J. LUCAS.....	TTP	Géologie
J.J. THIEBOLD.....	PSC	Biologie animale
G. GLAESER.....	T	Mathématiques
J.H. WEIL.....	TTP	Chimie biologique
X. FERNIQUE.....	PSC	Mathématiques
F. GAUTIER.....	PSC	Physique
V. AVANISSIAN.....	T	Analyse supérieure
F. LACROUTE.....	T	Biologie végétale
J.P. EBERHART.....	PSC	Minéralogie
J.M. LEHN.....	TTP	Chimie
Cl. ROBERT.....	PSC	Physique
F. BECKER.....	PSC	Physique mathématique
M. KAROUBI.....	TTP	Mathématique

Fr. SCHALLER..... TTP Biologie générale
Fr. GAULT..... T Chimie organique
M. GOUNOT..... PSC Botanique
J. DEHAND..... PSC Chimie minérale
C. GODBILLON..... PSC Mathématiques
J. ROUX..... PSC Botanique
R. VOLTZ..... PSC Physique Théorique
A. MICHARD..... PSC Géologie
Y. BOULANGER..... PSC Chimie biologique
J.P. BRETAGNOLLE..... PSC Mathématiques
J.J. RIEHL..... PSC Chimie

Professeurs associés :

A. BANDERET (E.A.H.P.) - D. GOLDSMITH (Chimie) - H. HAKEN (Phys.) - L. LEITE-LOPEZ (Phys.) - M. HERRERA (Math.) - M. VAN REGENMORTEL (Bot.) -

Maître de Conférences et Chargés d'Enseignement :

M. GROSMANN..... Physique
M. DAIRE..... Chim. Phys. ind. & Sc. des matériaux
G. DUNOYER DE SEGONZAC..... Géologie
J. MARTINET..... Mathématiques
J.P. JOUANOLOU..... Mathématiques
Ph. ROPARTZ..... Psycho-Physiologie
Ph. RICHARD..... Physiologie animale
G. SOLLADIE..... Chimie organique
P. BENVENISTE..... Physiologie végétale
Mme C. SCHOELLER..... Mathématiques
J. BERSTEL..... Informatique
J. FARAUT..... Mathématiques
J.P. RAMIS..... Mathématiques gén.

Maître de Conférences adjoint :

Mme J. SITTLER..... Géologie

Maître de Conférence associé :

P. FELLNER..... Biochimie

Professeurs et Maîtres de Conférences en fonction au C.U.H.R. :

P. TAGLANG..... T Physique
J.P. DONNET..... TTP Chimie Physique
R. WEY..... TTP Chimie
H. DANAN..... PSC Physique
G. SUTTER..... PSC Physique électronique
J. STREITH..... PSC Chimie
Mme Chr. WINTER..... M.deCf. Physique

J. FAURE..... M.deCf. Chimie Physique
Fr. SCHMITT..... M.deCf. Physique
G. SCHIFFMANN..... M.deCf. Mathématiques

Professeurs et Maîtres de Conférences en fonction dans les I.U.T. :

Strasbourg

Ch. TANIELLIAN..... M.deCf. Chimie
M. GROSS..... M.deCf. Chimie

Mulhouse

G. PERNY..... T Physique appliquée
R. MANQUENOUILLE..... M.deCf. Math. appliquée
G. METZGER..... M.deCf. Electronique
B. LAVILLE-St MARTIN... M.deCf. Phys. Appliquée
R. STEIN..... M.deCf. Phys. électron.

Directeurs et Maîtres de recherche :

P. DEJOURS..... DR Physiol. respiratoire
A. KOVACS..... DR Physicochim. macromol.
J. MARCHAL..... DR Physicochim. macromol.
A. MEYER..... DR Physique
J. MEYER..... DR Botanique
S. NIKITINE..... DR Physique
N. PERAKIS..... DR Physique
P. REMPP..... DR Physicochim. macromol.
R. WEIL..... DR Minéralogie
F. BECK..... MR Physique nucléaire
J.F. BIELLMANN..... MR Chimie
M. BONHOMME..... MR Géologie
P. BOUVEROT..... MR Physiol. respiratoire
H. BRAUN..... MR Physique corpuscul.
Mle M. CHAMPAGNE..... MR Biophysique
A. CORET..... MR Physique
M. CROISSIAUX..... MR Physique nucléaire
Mle J. DOUBINGER..... MR Géologie
S. EL KOMOSS..... MR Physique
J.P. VON ELLER..... MR Géologie
A. FRIDMANN..... MR Phys. corpusculaire
E. HEINTZ..... MR Psycho-physiologie
J.B. GRUN..... MR Physique
G. KAUFFMANN..... MR Chimie
A. KNIPPER..... MR Physique
A. LIORET..... MR Physique nucléaire
Mme C. MIALHE..... MR Physiologie

Th. MULLER.....	MR	Physique
G. MUNSCHY.....	MR	Physique
R. PFIRSCH.....	MR	Botanique
A. PORTE.....	MR	Physiologie
J. POUYET.....	MR	Biophysique
J. RINGEISSEN.....	MR	Physique
F. SCHEIBLING.....	MR	Spectrométrie nucl.
F. SCHUE.....	MR	Chimie
P. SIFFERT.....	MR	Phys.rayon. & Electron. nucl.
V. SINN.....	MR	Physicoch. nucléaire
Cl. SITTLER.....	MR	Géologie
A. SKOULIOS.....	MR	Physicoch. nucléaire
M. SUFFERT.....	MR	Basses énergies
Mme A. TABOURET-KELLER.	MR	Psychol. Sociale
R. VAROQUI.....	MR	Physicoch. macromol.
A. VEILLARD.....	MR	Chimie
G. WALTER.....	MR	Phys. rayon. & Electron. nucl.
J.P. WENIGER.....	MR	Zoologie
R. WOLFF.....	MR	Chimie
R. ZANA.....	MR	Physicoch. macromol.

A mes parents

En témoignage de reconnaissance

et d'affection

A mes frères

Monsieur Jean-François BIELLMANN

L'ardeur que peut manifester un jeune chercheur pour son travail dépend de sa conviction propre de réaliser une oeuvre intéressante et originale. Je vous dois le sujet de cette thèse et je dirai simplement qu'il m'a apporté cette conviction.

Votre enthousiasme et votre intuition scientifique n'ont cessé de me stimuler.

Aux anciens du labo,

Pour l'ambiance particulièrement propice au travail qu'ils ont su créer et où la bonne humeur était de rigueur.

Je remercierai particulièrement Monsieur Henry J. CALLOT qui a dirigé mon travail pendant ma première année de recherche avec efficacité.

Je remercie Messieurs G. OURISSON, Président de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, F. GAULT, Professeur à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg, F. LEGOFFIC, Maître de Recherche au C.N.R.S. d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie Messieurs J. BLANZAT et D. SCHIRLIN pour l'ardeur qu'ils ont manifestée à participer à mon travail.

Je tiens à remercier Mlle Denise WINTERBERGER non seulement pour la frappe de cette thèse, mais également pour son dévouement constant.

SOMMAIRE

Pages

Introduction générale

1ère Partie : Décompositions thermiques d'acides dihydro-1,4 pyridines

- Introduction de la 1ère Partie
  Rappel des travaux antérieurs I-1
- 1er Chapitre : Synthèse d'intermédiaires :
  - essais de synthèse d'une lactone modèle I-4
    Partie expérimentale I-7
  - synthèse et propriétés d'homopyrroles substitués
    publication Tetrahedron
    1er addendum I-14
- 2ème Chapitre : Décompositions thermiques d'acides analogues
  publications Tetrahedron
  2ème addendum I-18

2ème Partie : Modèles chimiques de l'oxydo-réduction enzymatique du NADH et NAD^+

- Introduction
  La réaction enzymatique et les modèles chimiques connus II-1
- Essais de synthèse de nouveaux modèles II-15
- Conclusion II-34
- Partie expérimentale II-36
- Références bibliographiques II-71

INTRODUCTION GENERALE

Cette thèse est présentée en deux parties : la première fait suite à des travaux menés antérieurement dans le laboratoire, la deuxième constitue, espérons-le, les premiers pas de notre groupe de recherche dans un nouveau domaine.

Dr. H.J. Callot décrit dans sa thèse (1) le réarrangement thermique d'acides dihydropyridines. Un mécanisme a été postulé pour ces réarrangements assez complexes. Une lactone, saisie dans une seule série, et un homopyrrole sont les intermédiaires clés du mécanisme proposé. Nous avons tenté de préparer une lactone analogue afin d'en étudier les propriétés. Nous avons synthétisé un système homopyrrolique et analysé sa réactivité. Lors de cette étude nous parlerons des effets de substituants sur le déroulement d'une réaction thermique.

Nous avons ensuite essayé d'étendre les réarrangements décrits à des acides dihydropyridines voisins et nous avons montré qu'en fait d'autres réactions prenaient le pas : réactions de voisinage et d'oxydo-réduction.

La participation de dérivés pyridiniques dans les processus de deshydrogénation biologique nous a conduit à une étude de modèles chimiques de réactions enzymatiques utilisant le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD^+) comme coenzyme. Nous présenterons dans la deuxième partie de cette thèse nos essais de synthèse de molécules dont la géométrie pourrait être voisine de celle de l'état de transition de la réaction enzymatique.

---

(1) H.J. CALLOT, Thèse de doctorat d'Etat-ès-Sciences Physiques, Strasbourg, 1968.

L'exposé des travaux se fera selon le plan suivant :

1ère Partie - Décompositions thermiques d'acides dihydro-1,4 pyridines :

Introduction : rappel des travaux antérieurs

1er chapitre : Synthèse d'intermédiaires
- essais de synthèse d'une lactone modèle
- synthèse et propriétés d'homopyrroles substitués.

2ème chapitre : Décompositions thermiques d'acides dihydro-1,4 pyridines analogues.

2ème Partie - Modèles chimiques de l'oxydo-réduction enzymatique du NADH et NAD^+ :

Introduction : La réaction enzymatique et les modèles chimiques connus

Essais de synthèse de nouveaux modèles.

Remarque : La première partie est constituée de trois publications. Nous ne pouvons adopter une numérotation des pages qui soit cohérente.

1ère Partie : Les pages sont numérotées I-1, I-2... Les parties expérimentales relatives aux travaux non publiés suivront immédiatement le chapitre. A la suite des publications figurera un addendum. Les références bibliographiques seront au bas des pages correspondantes.

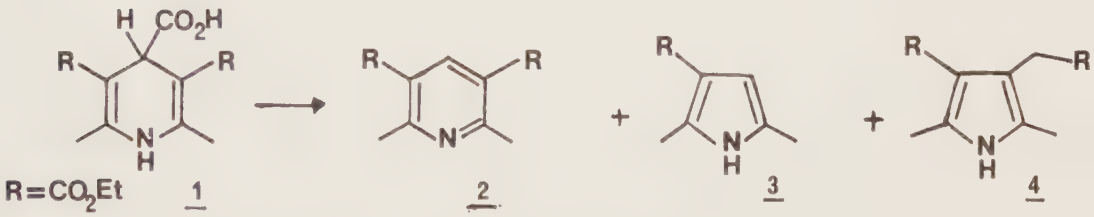
2ème Partie : Les pages sont numérotées II-1, II-2.... La partie expérimentale et les références bibliographiques se trouveront à la fin.

1ère Partie :

Décompositions thermiques d'acides dihydro-1,4 pyridines.

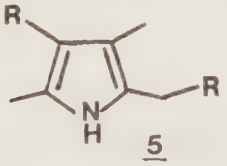
Introduction :

L'acide diméthyl-2,6 dicarboethoxy-3,5 dihydro-1,4 pyridine 1 chauffé 3' à 240° donne de façon quantitative un mélange de trois composés (1)



La mise en évidence d'une contraction de cycle de dihydropyridine en pyrrole (la pyridine 2 étant un produit mineur de la décomposition) a justifié une étude plus approfondie de cette réaction.

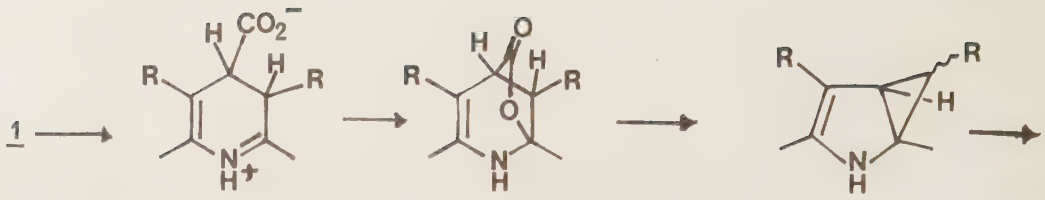
Nous ne retiendrons de cet ensemble de travail que les parties essentielles. Les décompositions de cet acide en solution dans divers solvants ont permis de caractériser de nouveaux produits : dihydropyridines et le pyrrole 5 (ce dernier dans le diglyme essentiellement).



Le mécanisme proposé pour la contraction de cycle est le suivant : Protonation du système énamine en C-3 du cycle, formation d'une lactone qui donne par perte de CO_2 un homopyrrole.

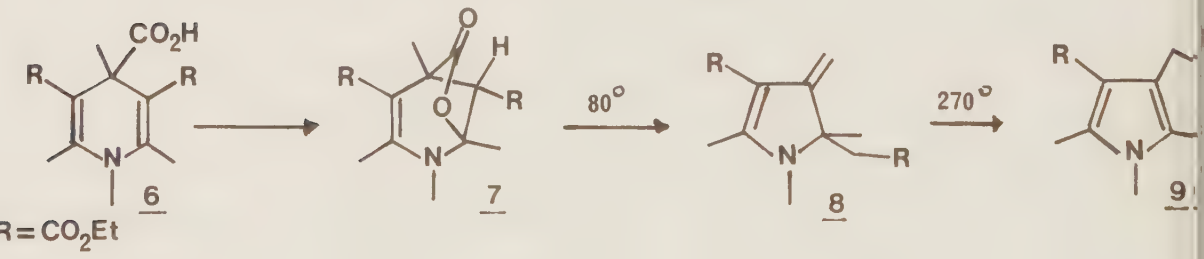
---

(1) J.F. BIELLMANN, H.J. CALLOT, Tetrahedron, 1970, 26, 4789, 4809.



Les pyrroles 4 et 5 sont obtenus par ouverture de ce composé bicyclique. Aucune explication valable n'a pu être formulée pour la formation du pyrrole 3.

Les décompositions d'acides analogues à 1 substitués en C-4 ou sur l'azote par un méthyle ont été étudiées. Nous citerons la termolyse de l'acide diméthylé en C-4 et sur l'azote 6. Cet acide très instable mis en solution dans le chloroforme à température ordinaire forme une lactone 7 correspondant à la lactone intermédiaire proposée auparavant. Cette lactone se transforme en une méthylène pyrroline 8, puis en pyrrole 9.



Nous pouvons à nouveau expliquer la formation de la pyroline 8 à partir de la lactone 7 par formation d'un composé bicyclique intermédiaire.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de synthétiser ces deux intermédiaires clés ou des analogues c'est-à-dire la lactone et le produit bicyclique. Le passage de l'un à l'autre n'étant pas une réaction générale. Un exemple photochimique d'une telle décarboxylation est connu (2). Ces essais de synthèse seront décrits dans le premier chapitre de cette première partie.

---

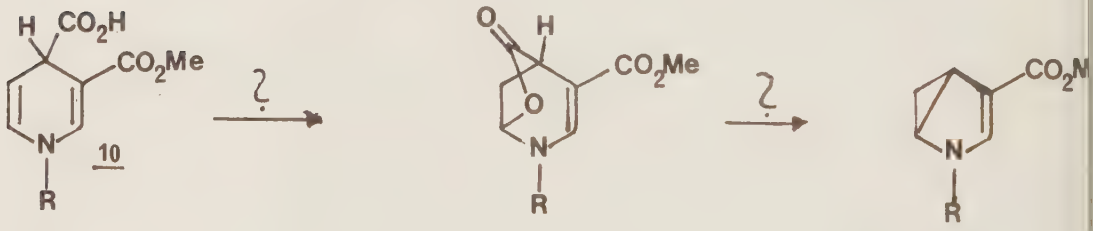
(2) G.W. PERROLD, G. OURISSON, Tetrahedron Letters, 1969, 3871.

1er CHAPITRE :

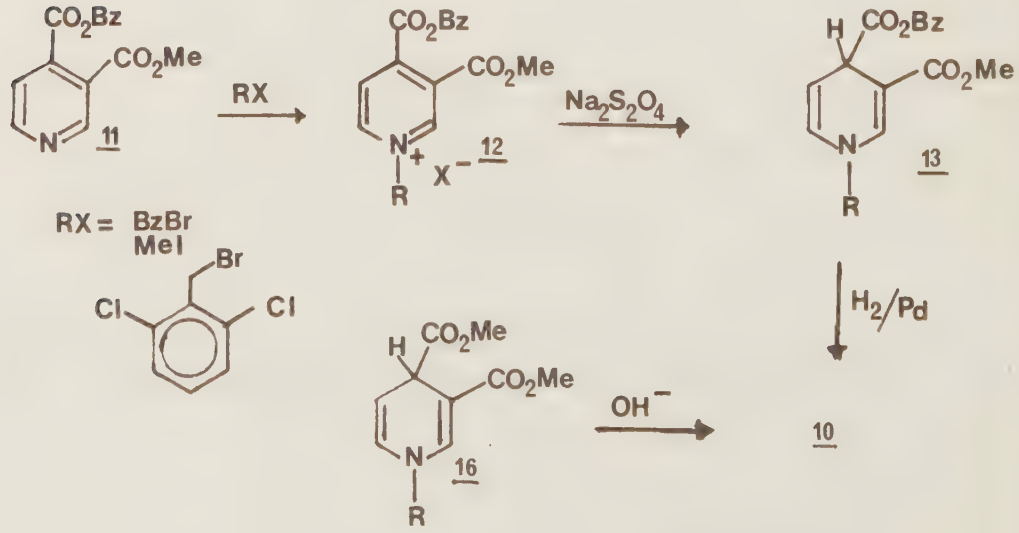
SYNTHESE D'UNE LACTONE MODELE.

La synthèse d'une lactone relativement stable analogue à celle qui a été proposée dans le mécanisme de la contraction de cycle apporterait des renseignements précieux pour le passage hypothétique de la lactone en composé bicyclique.

Nous nous sommes proposé de synthétiser à cet effet le composé 10, la substitution en C-3 par un groupe électroattracteur est nécessaire pour la préparation et la stabilisation de la dihydropyridine.



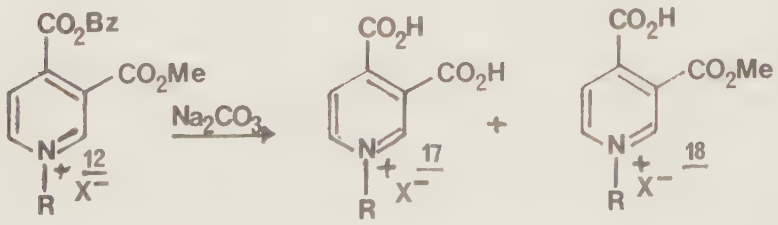
Nous avons envisagé deux voies de synthèse pour 10 :



Commentons brièvement ces essais.

La carbométhoxy-3 carbobenzoxy-4 pyridine 11 est connue(1). Elle se prépare par action de l'alcool benzylique sur l'anhydride du diacide-3,4 carboxylique pyridine suivie d'un traitement au diazométhane. Notons que contrairement à ce qui est décrit (1), l'action de l'alcool benzylique sur l'anhydride ne donne pas uniquement le composé désiré mais également l'autre isomère (environ 20%). On arrive à séparer partiellement le bon isomère par recristallisation dans le méthanol (Rdt en carbobenzoxy-4 acide-3 carboxylique pyridine 60%). La formation des sels de pyridinium 12 n'est pas aisée (purification difficile, instabilité).

La réduction de ces sels par la méthode classique au dithionite de sodium (2) donne des résultats surprenants. La réaction effectuée dans les conditions normales en présence de carbonate de sodium donne lieu à une saponification de l'ester benzylique. Le pyridinium se trouvant dans les eaux mères sous forme de diacide pyridinium. Nous avons vérifié que le pyridinium 12 traité par du carbonate de sodium seul donne après neutralisation un mélange des sels 17 et 18 (durée 15').



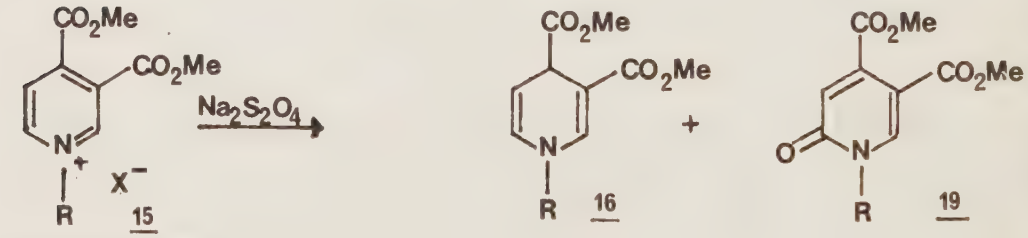
---

(1) L. THUNUS, M. DEJARDIN, J. Pharm. Belg., 1969, 24, 3.

(2) K. WALLENFELS, H. SCHULY, Ann., 1959, 621, 215.

La réduction au dithionite de sodium effectuée à un PH moins basique (PH 7,9 tampon phosphate) évite la saponification des esters mais ne permet pas d'isoler la dihydropyridine correspondante.

De façon surprenante, la réduction des diesters méthyliques-3,4 pyridinium 15 donne les dihydropyridines 16 avec un rendement acceptable. Ces dihydropyridines sont instables et se transforment déjà au cours de la réaction en un produit auquel nous attribuons une structure de pyridone 19.



RX = BzBr, MeI

Par traitement basique du diester 16 on obtient un produit dont le spectre RMN est en accord avec une dihydro-1,4 pyridine-3,4 disubstituée. Toutefois l'attribution de l'ester en C-3 du cycle n'est pas certaine. Il s'agit peut être de l'acide 10.

Nous avons soumis ce produit à un traitement acide. L'acide acétique n'a que peu d'effet. L'acide trifluoracétique semble provoquer une décomposition totale. Enfin un traitement thermique jusqu'à 240° a un effet comparable. Aucun produit de ces réactions n'est identifiable. Nous avons vérifié qu'il n'y a pas formation éventuelle de lactone ou produit dérivant de celle-ci. Ces essais ne sont pas décrits dans la partie expérimentale.

Partie Expérimentale :

Indications générales :

Les points de fusion ont été mesurés soit au banc Kofler (F_K) ou au microscope Reichert (F_R). Les spectres ultra-violets (UV) ont été obtenus sur un spectrophotomètre Beckman DK-2 dans le méthanol (MeOH). Les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Beckman IR 8 dans le KBr ou en solution dans le $CHCl_3$ ou CCl_4. Les spectres de RMN ont été pris sur un appareil Varian A-60 à 60 MHz, dans le chloroforme deutérié ou autres solvants deutériés en utilisant comme référence le tétra-méthylsilane (δ = 0 Hz). Les spectres de masse ont été mesurés sur un spectromètre THN 208 (Thompson-Houston) à Strasbourg. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyses du CNRS, division de Strasbourg Les séparations chromatographiques sont effectuées sur plaques finies de Kiesel gel Merck F 254 (analytiques ou préparatives) ou sur colonne de Kiesel gel Merck 0,05-0,2 nm ou d'alumine Merck. La révélation des plaques se fait par l'UV, l'iode ou par un mélange H_2SO_4-H_2O dans un four à 250°C.

Iodure de N Methyl carbobenzoxy-4 Carbomethoxy-3 Pyridinium 12a.

Le diester 11 (1,1 g) et l'iodure de méthyle (30 ml) sont chauffés sous reflux. On suit la réaction par CCM. Après 1 h de reflux, on décante le pyridinium précipité dans le milieu et on le recristallise dans un mélange méthanol-éther.

On obtient le sel 12a sous forme d'un poudre jaune (1,455 g, Rdt 82%).

RMN (DMSO D_6 - Réf. int. DMSO D_5)

δ = 3,97 ppm	CH_3 Methoxy	(3H) s	
δ = 4,57 ppm	N Methyle	(3H) s	
δ = 5,57 ppm	CH_2 benzylique	(2H) s	
δ = 7,55 ppm	Aromatiques	(5H) s	
δ = 8,60 ppm	Proton en C-5	(1H) d	J=6Hz
δ = 9,48 ppm	Proton en C-6	(1H) d	
δ = 9,73 ppm	Proton en C-2	(1H) s.	

Bromure de N Benzyl pyridinium 12b.

On chauffe un mélange équimolaire de pyridine 3 et de bromure de benzyle à 60° jusqu'à disparition de la pyridine de départ (on suit la réaction par CCM).
Une recristallisation du solide obtenu dans un mélange méthanol-éther donne des rendements de 30%.
Le produit n'a jamais été obtenu pur.

RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,75 ppm	CH_3 Methoxy	(3H) s	
δ = 5,37 ppm	CH_2 ester benzylique	(2H) s	
δ = 6,53 ppm	CH_2 N benzyl	(2H) s	
δ = 7,33 ppm	Aromatiques	(10H) s	
δ = 7,67-7,83 ppm	impureté		
δ = 8,15 ppm	Proton en C-5	(1H) d	J=6Hz
δ = 10,07 ppm	Proton en C-2	(1H) s	
δ = 10,25 ppm	Proton en C-6	(1H) d.	

Iodure de N Methyl dicarbométhoxy-3,4 pyridinium 15a.

On chauffe sous reflux à l'abri de la lumière pendant 40 h un mélange du diester diméthylique 14 (1,1 g) et d'iodure de méthyle (35 ml). Le pyridinium précipite dans le milieu. Après filtration on obtient 1,48 g d'une poudre jaune. F_K 144-147° (Rdt 70%).

RMN (D_2O)

δ = 4,05 ppm	Methylæ sur esters	(6H) s	
δ = 4,53 ppm	Methyle sur azote	(3H) s	
δ = 8,33 ppm	Proton en C-5	(1H) d	J=5Hz
δ = 9,14 ppm	Proton en C-6	(1H) d	
δ = 9,47 ppm	Proton en C-2	(1H) s.	

Bromure de N Benzyl dicarbomethoxy-3,4 pyridinium 15b.

On chauffe sous reflux un mélange du diester méthylique 14 (1,95 g) et de bromure de benzyle (5,13 g) en solution dans le méthanol anhydre (30 ml). On suit la réaction par CCM. Après 4 h, on concentre la solution et on fait cristalliser le pyridinium en rajoutant de l'éther : après filtration on recristallise dans un mélange méthanol éther et l'on obtient 2,46 g du pyridinium 15b (Rdt 67%).

RMN (D_2O)

δ = 4,00 ppm δ = 4,02 ppm	} esters méthyliques	(6H) 2s	
δ = 5,95 ppm	Méthylène sur azote	(2H) s	
δ = 7,49 ppm	Protons aromatiques	(5H) s	
δ = 8,33 ppm	Proton en C-5	(1H) d	J=6Hz
δ = 9,25 ppm	Proton en C-6	(1H) d	
δ = 9,53 ppm	Proton en C-2	(1H) s.	

Réduction du sel de pyridinium 15a par le dithionite de sodium.

A une solution de pyridinium 15a (0,72 g) dans l'eau (5 ml) on ajoute par une ampoule à brome sous atmosphère d'azote une solution de dithionite de sodium (2,1 g) et de carbonate de sodium (0,73 g) dans l'eau (45 ml). On agite le solution qui se colore en jaune orange. Après quelques minutes, on extrait la solution à l'éther (3 fois), sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous vide sans chauffer. On obtient un mélange de deux produits que l'on sépare par chromatographie sur silice (15 g). Le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (4-6) élue la dihydropyridine 16a (160 mg, Rdt 35%).
Le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (7-3) élue la pyridone 19a (20 mg, Rdt 5%). La dihydropyridine 16a conservée à 0° à l'abri de la lumière se transforme partiellement en pyridone 19a.

N Methyl dicarbomethoxy-3,4 dihydro-1,4 pyridine 16a (huile).

RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,05 ppm	Methyle sur azote	(3H) s
δ = 3,68 ppm δ = 3,71 ppm	} Methyles sur esters	(6H) 2s
δ = 4,21 ppm	Proton en C-4	(1H) d large $J_{H_4-H_5}$=5Hz $J_{H_4-H_6}$=1Hz
δ = 4,88 ppm	Proton en C-5	(1H) d dédoublé $J_{H_5-H_6}$=7,5Hz
δ = 5,88 ppm	Proton en C-6	(1H) q dédoublé $J_{H_6-H_2}$=1,5Hz
δ = 7,22 ppm	Proton en C-2	(1H) d.

Pyridone 19a.

F_R 171-172° (Recristallisation Acétate d'Ethyle-Ether de pétrole).

Analyse : $C_{10}H_{11}NO_5$ M = 255

Calculé %	C: 53,33	H: 4,92	N: 6,22
Trouvé %	53,25	5,1	6,1

UV (MeOH) λ_{max} 307 nm ε = 4370
λ_{max} 262 nm ε = 15200

IR (KBr) 1670 cm^{-1} } C=O pyridone
1720 cm^{-1}
1740 cm^{-1} } C=O esters
2960 cm^{-1}
3020 cm^{-1} } $N-CH_3$

RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,62 ppm Methyle sur azote (3H) s
δ = 3,85 ppm
δ = 3,92 ppm } Methyles sur esters (6H) 2s
δ = 6,57 ppm Proton en C-3 (1H) s
δ = 8,18 ppm Proton en C-6 (1H) s.

Réduction du pyridinium 15b par le dithionite de sodium.

Dans un bicol de 100 ml muni d'une ampoule à brome et d'une "serum-cap", on introduit une solution de pyridinium 15b (0,18 g) dans un mélange méthanol-eau (6-4). Le pyridinium est peu soluble dans l'eau. On se place sous atmosphère d'azote et on agite magnétiquement. On rajoute par 1 ampoule à brome en 1 h une solution du dithionite de sodium (0,6 g) et de carbonate de sodium (0,18 g) dans un mélange méthanol-eau (4-6). Le pyridinium précipite durant l'addition du réactif. On rajoute par une seringue au fur et à mesure du

méthanol pour dissoudre le pyridinium. A la fin de l'addition, on extrait à l'éther, sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation on obtient la dihydro-1,4 pyridine 16b (86 mg) Rdt 60%.

RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,68 ppm
δ = 3,72 ppm } Methyles sur esters (6H) 2s

δ = 4,28 ppm Proton en C-4 (1H) d large
$J_{H_4-H_5}$=5,5Hz $J_{H_4-H_6}$=1Hz

δ = 4,42 ppm Methylène sur azote (2H) s

δ = 4,92 ppm Proton en C-5 (1H) d dédoublé
$J_{H_5-H_6}$=7,5Hz

δ = 5,90 ppm Proton en C-6 (1H) m dédoublé

δ = 7,08-7,42 ppm Proton en C-2 + Protons aromatiques (6H) signal non résolu.

Action de la soude sur la dihydro-1,4 pyridine 16b.

Le diester 16b (287 mg) est dissout dans un mélange tétrahydrofurane méthanol (1 ml 1-1). On ajoute de la soude N (2 ml). Après 10 h, on acidifie par de l'acide acétique à PH 4,5. On dilue avec 5 ml d'eau et on extrait au chloroforme, sèche sur sulfate de sodium.
Après évaporation on obtient 140 mg d'un produit qui est peut-être l'acide 10.

RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,67 ppm ester méthylique (3H) s

δ = 4,27 ppm Proton en C-4 d large
$J_{H_4-H_5}$=5Hz $J_{H_4-H_6}$=1Hz

δ = 4,38 ppm Méthylène sur azote (2H) s

δ = 4,97 ppm Proton en C-5 (1H) d dédoublé

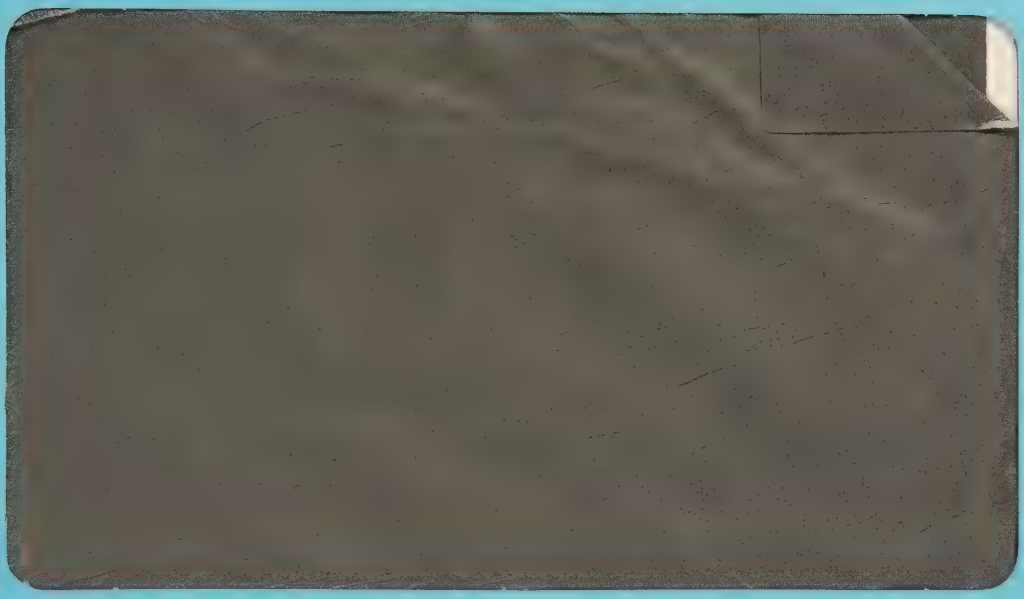
$J_{H_5-H_6}$=7,5Hz

δ = 5,93 ppm Proton en C-6 (1H) m dédoublé

δ = 7,00-7,60 ppm Proton en C-2 + Protons aromatiques (6H) signal non résolu

δ = 10,68 ppm Proton acide (1H) s large.

Reprinted from



PERGAMON PRESS
OXFORD NEW YORK LONDON PARIS

Tetrahedron. Vol. 27, pp. 2957 to 2965. Pergamon Press 1971. Printed in Great Britain

SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS D'HOMOPYRROLES SUBSTITUÉS

J. F. BIELLMANN et M. P. GOELDNER

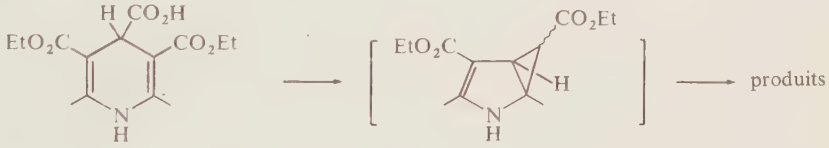
Laboratoire de Chimie Organique Biologique,* Institut de Chimie, 1, rue Blaise Pascal, 67-Strasbourg

(*Received in France* 24 *December* 1970; *Received in UK for publication* 15 *March* 1971)

Résumé—Nous décrivons la synthèse de composés homopyrroliques **4** et **5**. Le traitement par une base ou l'hydrogénolyse de ces composés bicycliques conduisent au pyrrole **2** par ouverture du cyclopropane. Les composés **4a** et **5a** se réarrangent par pyrolyse en la dihydro-1,2 pyridine **6**. En vue de comparaison des spectres UV, nous avons fait la synthèse d'une dihydro-1,2 pyridine **9** substituée sur l'azote par un groupe carboxyalkyl. Par irradiation dans le pyrex de la dihydro-1,2 pyridine **6**, nous régénérons les deux homopyrroles **4a** et **5a**.

Abstract—The synthesis of the homopyrroles **4** and **5** is described. Treatment by base, or hydrogenolysis of these bicyclic compounds gives the pyrrole **2** by opening of the cyclopropane ring. The pyrolysis of compounds **4a** and **5a** gives the dihydro-1,2 pyridine **6**. For comparison of UV absorption, we prepared a 1,2-dihydropyridine **9** with a carboalkoxy group at the nitrogen. Irradiation in pyrex of 1,2-dihydropyridine **6** gives the two homopyrroles **4a** and **5a**.

LE MÉCANISME que nous proposons pour la décomposition thermique de l'acide diméthyl-2,6 dicarboethoxy-3,5 dihydro-1,4 pyridine carboxylique-4 et analogue[1] en pyrroles fait intervenir un ou des intermédiaires homopyrroliques **A**. En vue de



A

montrer que la réactivité de ce système est en accord avec ce que nous postulons, nous avons essayé d'en faire la synthèse. Après une série d'échecs dûs probablement à l'instabilité des homopyrroles, nous nous sommes tournés vers la synthèse d'homopyrroles **4** et **5** dont la stabilité est plus grande. Nous présenterons la synthèse et les propriétés chimiques de ces produits.

Essais de synthèses d'homopyrroles **A**

Les composés que nous nous sommes proposés de synthétisersont probablement très instables. Les effets conjugués du doublet libre de l'azote et du groupement attracteur sur le cyclopropane sont vraisemblablement à l'origine de cette instabilité. Cette supposition est confirmée par la réaction d'addition du carboéthoxy carbène sur le pyrrole **1b**. Nous obtenons dans tous les cas le produit d'ouverture **2b** du

* Associé au CNRS

1b **2b**

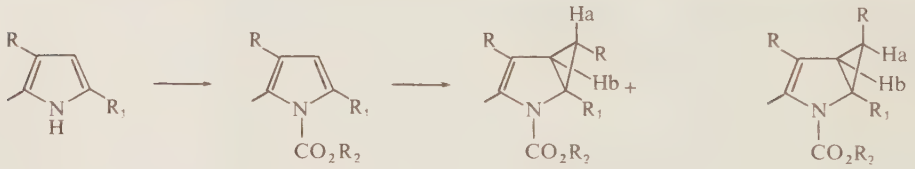
composé bicyclique. Généralement on admet que dans ces conditions de réaction les carbènes n'effectuent pas de réaction d'insertion sur les liaisons carbone-hydrogène, mais s'additionnent effectivement sur la double liaison.[2]

L'utilisation du complexe du chlorure de π-allyl palladium[3] comme catalyseur de décomposition du diazoacétate d'éthyle n'a pas permis de résoudre le problème ce catalyseur présente l'avantage par rapport aux sels de cuivre généralement utilisés, d'opérer à des températures assez basses.

Synthèse des N–carboxyalkyl homopyrroles substitués

L'addition du carbène sur un pyrrole substitué sur l'azote par un groupement carboxyalkyl suivie de l'enlèvement de cette protection, constituait un autre moyen d'accès possible au composé désiré. Les additions du carboethoxy carbène sur le N-carboxyméthyl pyrrole ont été décrites, alors que nous entreprenions ce travail.[4] Les pyrroles N-substitués **3** sont préparés par addition d'un ester chloroformique sur le sel de sodium des pyrroles obtenu par action de l'hydrure de sodium sur les pyrroles **1**.

L'addition de carboethoxy carbène sur les pyrroles **3** permet d'isoler les produits d'addition correspondants **4** et **5** avec des rendements de 20 à 30 %. Nous relevons dans



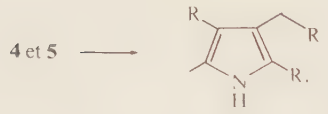
1 **3** **4** **5**

R = CO_2Et (a) $R_1 = H$ $R_2 = CH_3$
(b) $R_1 = CH_3$ $R_2 = CH_3$
(c) $R_1 = CH_3$ $R_2 = CH_2\phi$

ces cas la présence de deux épimères **4** et **5** que nous séparons par chromatographie sur silice. Les spectres de RMN permettent d'assigner les structures des épimères. Nous n'obtenons pas de produit de double addition comme décrit[4]: ceci est dû probablement à l'effet désactivant du groupe carboxyéthyl en C-3.

Nous avions remarqué lors des synthèses des N-carboxyalkyl pyrroles **3** que le groupe N-carboxyalkyl est saponifié aisément pour régénérer les pyrroles de départ. Les essais de saponification des homopyrroles **4** et **5** en présence de tampons phosphate, bicarbonate et carbonate conduisent à la formation plus ou moins rapide des produits d'ouvertures **2**.

Enfin les réactions d'hydrogénolyse essayées sur les pyrroles **4c** et **5c** dans divers solvants: cyclohexane, acétate d'éthyle, acide acétique en présence de Pd sur charbon

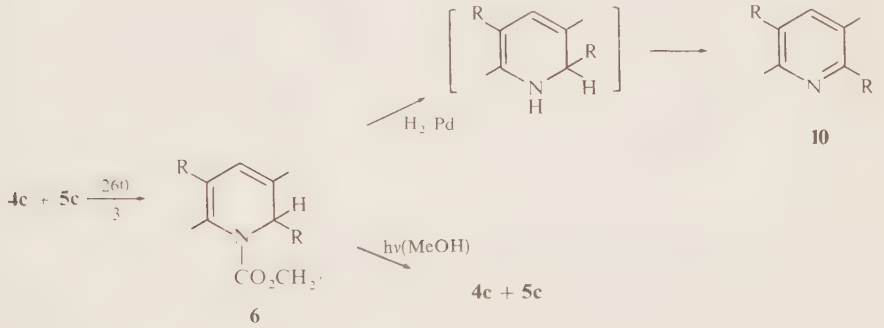


2

ou Pd sur carbonate de calcium aboutissent au même pyrrole, sans que nous ayons pu mettre en évidence les homopyrroles **A**.

Pyrolyse de l'homopyrrole **4c** *et* **5c**

Les composés **4c** et **5c** chauffés pendant 3 mn à 260° sous azote donnent de façon quantitative la N-carboxybenzyl dicarboxyéthyl-2,5 diméthyl-3,6 dihydro-1,2 pyridine **6**. La structure de ce produit a été établie à partir de ses données spectroscopiques et



10

6

d'une corrélation chimique. L'analyse élémentaire et la spectrométrie de masse montrent que nous avons un isomère du composé de départ. En RMN trois singulets à $\delta = 2{\cdot}0$ ppm (3H): $\delta = 5{\cdot}1$ ppm (1H): $\delta = 6{\cdot}1$ ppm (1H) peuvent être attribués au système constitué par le méthyle en C-3 et les protons en C-2 et C-4. La présence d'une bande d'absorption unique dans l'UV à 302 nm nous a paru surprenante. Nous attendions pour ce système deux bandes d'absorption vers 340 et 260 nm par analogie avec la diméthyl-1,2 carboxyéthyl-3 dihydro-1,6 pyridine λ_{max} 339 et 263 nm.[5] Mais la présence dans **6** d'un groupe électroattracteur sur l'azote rend la comparaison incertaine. En effet, la synthèse de tricarboxyéthyl-N,3,5 dihydro-1,2 pyridine **9**, nous a permis de montrer l'influence de ce substituant de l'azote sur la longueur d'onde d'absorption. Ce composé est synthétisé à partir de la dihydro-1,2 pyridine **8** correspondante obtenue par réduction catalytique de la dicarboxyéthyl-3,5 pyridine **7**.[6] L'action de l'hydrure de sodium suivie d'une addition de chloroformiate d'éthyle permet l'obtention du produit désiré **9**.

8 **9**

Ce composé **9** présente en UV les caractéristiques suivantes : deux bandes d'absorption à 360 et 258 nm alors que la dihydro-1,2 pyridine **8** absorbe à 392 et 283 nm.[7] Il

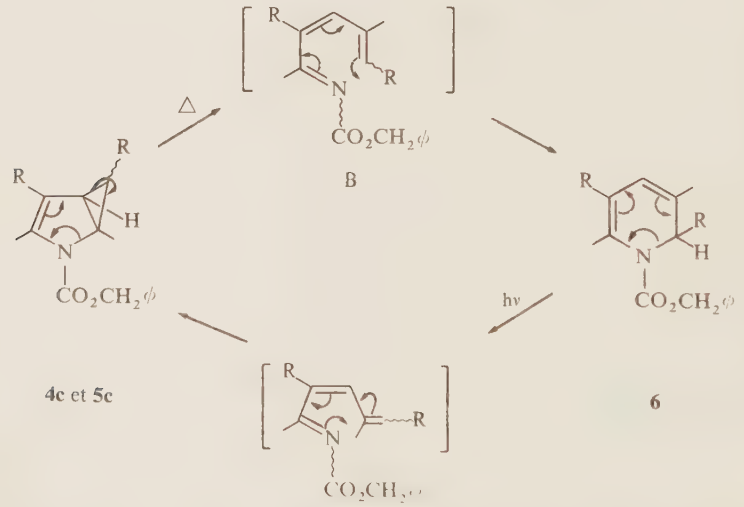
y a donc un déplacement d'environ 30 nm vers les petites longueurs d'onde lors de l'introduction d'un groupe électroattracteur sur l'azote. L'absorption à 302 nm au lieu de 330 340 nm semble donc acceptable pour le produit de pyrolyse, la seconde bande étant vraisemblablement dissimulée sous la forte absorption terminale.

Nous confirmons enfin la structure proposée par corrélation chimique. L'hydrogénolyse du produit **6** en présence de palladium sur charbon conduit à la formation d'un composé instable non isolé qui se transforme en dicarboéthoxy-2,5 diméthyl-3,6 pyridine **10**.[12] Le produit intermédiaire est vraisemblablement la dihydro-1,2 pyridine correspondante.

Avant de discuter le mécanisme possible de cette transformation nous mentionnons de suite la réversibilité de cette réaction par voie photochimique. En effet, une solution du composé **6** dans le méthanol irradiée dans le pyrex pendant deux heures permet la formation des composés **4c** et **5c** avec un rendement de 20 à 25%. Les proportions relatives des épimères varient avec les expériences. Notons que lorsqu'on effectue cette réaction photochimique dans le benzène ou le cyclohexane, on observe la formation de quatre à cinq produits qui semblent instables et difficilement séparables. Nous ne détectons pas dans ces cas ces composés bicycliques. Nous avons vérifié que les deux épimères homopyrroliques sont stables sous irradiation dans le pyrex en solution dans le cyclohexane et le méthanol.

Proposition de mécanisme de la transformation homopyrrole ⇌ dihydro-1,2 pyridine.

Il est probable que le composé homopyrrolique **4** forme le triène B par un mécanisme analogue à une réaction de rétro Diels-Alder. Ce triène, par une réaction électrocyclique, peut se réarranger en dihydro-1,2 pyridine. La réaction photochimique se



fait probablement par un processus inverse : ouverture de l'azacyclohexadiène en triène B suivie d'une cycloaddition 2 + 4 intramoléculaire pour régénérer le composé bicyclique. Nous n'avons pas pu isoler le composé triénique intermédiaire.

Ce mécanisme se compose donc de deux parties discernables : d'une part l'interconversion cyclohexadiène ⇌ hexatriène, dont de nombreux exemples de réaction

thermique ou photochimique sont décrits [8] d'autre part l'isomérisation d'hexatriène-1,3,5 en bicyclo[3.1.0]hexène-2. Le passage photochimique du triène au composé bicyclique satisfait aux règles de Woodward Hoffmann.[9] Des cas analogues de cycloaddition 2 + 4 sont connus.[10] Nous relèverons notamment un exemple de réarrangement qui rejoint nos résultats: la transformation photochimique d'un ether du triphènyl-2,4,6-O-quinol en un bicylo[3.1.0]hexène-3 one-2 correspondant et la réaction inverse thermique.[11]

Notons que notre exemple ne présente aucun caractère de stéréospécificité par suite de la planéité ou de l'inversion rapide de l'azote.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Addition du diazoacétate d'éthyle sur le pyrrole **1b**

Le diazoacétate d'éthyle (0·7 ml) est ajouté en 2 h à une solution agitée du pyrrole **1b** (5 mmoles) et du chlorure de π-allyl palladium (10 mg) dans un mélange de tétrohydrofuranne et d'éther 1 à 1 (4 ml). La solution est refroidie par de la glace. Après 8 h on arrête la réaction et le mélange reactionnel est chromatographié sur de la silice (50 g). On élue successivement le fumarate d'éthyle, le maléate d'éthyle par un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9–1). Le mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (8–2) élue le pyrrole **1b** (80%), puis le pyrrole **2b** (17%) qui est identique (F, Rf et RMN) à un échantillon préparé antérieurement.[1]

Synthèse des N *carboxyalkyl pyrroles* **3**

On ajoute l'hydrure de sodium (960 mg d'une dispersion à 50% dans l'huile) à une solution de pyrrole **1** (20 mmoles) dans le dimethoxyéthane anhydre (150 ml). Après 30 mn d'agitation, la solution se colore en jaune. On ajoute ensuite par une seringue le chloroformiate de méthyle ou de benzyle (5% on excès). L'agitation est maintenue pendant 45 min, la suspension est ensuite filtrée sous vide et le solvant évacué sous pression réduite. Le mélange obtenu est chromatographié sur de la silice (100 g).

N-*carboxyméthyl pyrrole* **3a**. (Rdt 50%) est élué par l'éther de pétrole. F = 39·5 -41° après sublimation. (Calculé pour $C_{10}H_{13}NO_4$: C, 56·87: H, 6·20: N, 6·63. Trouvé: C, 57·0; H, 6·2; N, 6·9%).

N-*carboxyméthyl pyrrole* **3b**. (Rdt 44%) élue par un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9–1). F = 80–81° recristallisé dans le cyclohexane. (Calculé pour $C_{11}H_{15}NO_4$: C, 58·66: H, 6·71; N, 6·22. Trouvé: C, 58·7: H, 6·7: N, 6·5%).

N-*carboxybenzyl pyrrole* **3c**. (Rdt 60%) élué par un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9–1): F = 43–44° recristallisé dans le pentane à −15°; (Calculé pour $C_{17}H_{19}NO_4$): C, 67·76; H, 6·36; N, 4·65. Trouvé: C, 67·3: H, 6·3: N, 4·6%).

Action du diazoacétate d'éthyle sur les N-*carboxyalkyl pyrroles* **3**

On ajoute du sulfate de cuivre sec (10% en poids par rapport au pyrrole) à une suspension de pyrrole **3** (40 mmoles) dans le cyclohexane (20 ml). La réaction est effectuée à l'abri de l'humidité de l'air. On chauffe

	λ_{max}(nm)	ε
3a	267 épaulement	5100
	232	10700
3b	267	4250
	232 épaulement	14800
3c	267	4450
	263	4640
	257	4550
	251	4150
	232 épaulement	11300

IR (KBr):

	3a	3b	3c
Liaisons $=C^{H}$	2955 cm^{-1}	2940 cm^{-1}	2970 cm^{-1}
$\diagdown\!\!\diagup=O$ esters	1755 cm^{-1} 1700 cm^{-1}	1740 cm^{-1} 1690 cm^{-1}	1745 cm^{-1} 1705 cm^{-1}
doubles liaisons	1575 cm^{-1}	1550 cm^{-1}	1550 cm^{-1}

RMN ($CDCl_3$)

	3a	3b	3c
CH_3 Ester éthylique en C-2	1·33 ppm (3H) t J = 7 Hz	1·32 ppm (3H) t J = 7 Hz	1·33 ppm (3H) t J = 7 Hz
CH_3 en C-5	——	2·33 ppm (3H) s	2·32 ppm (3H) s
CH_3 en C-2	2·80 ppm (3H) s	2·71 ppm (3H) s	2·71 ppm (3H) s
CH_3 N-carboxy-méthyl	3·97 ppm (3H) s	3·95 ppm (3H) s	——
CH_2 ester éthylique	4·28 ppm (2H) q	4·26 ppm (2H) q	4·27 ppm (2H) q
CH_2 N-carboxy-benzyl	——	——	5·37 ppm (2H) s
H en C-4	6·53 ppm (1H) d J = 3, 5 Hz	6·23 ppm (1H) s	6·23 ppm (1H) s
H en C-5	7·15 ppm (1H) d	——	——
Protons aromatiques	——	——	7·40 ppm (5H) s

jusqu'à obtention d'un léger reflux en maintenant une agitation. Le diazoacétate d'éthyle (7·5 ml) est ajouté en 2 h. Après avoir laissé refroidir la solution, on filtre le catalyseur. Le mélange obtenu est chromatographié sur de la silice (1 kg). On élué successivement par un mélange éther de pétrole-acétate d'ethyle (9–1) le fumarate d'éthyle, le produit de départ **3** et le maléate d'éthyle. On récupère à partir de ces mélanges par cristallisation dans leurs solvants de recristallisation respectifs les N-carboxyalkyls pyrroles **3a** (75%), **3b** (60%) et **3c** (40%). Les produits d'additions sont élués par la suite.

4a (Rdt 8·5%), **5a** (Rdt 5%) élués par un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (8·5–1·5) Les deux épimères ont été caractérisés par RMN (voir Tableau).

4b (Rdt 19%) élué par un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (8·5–1·5) F = 80–81° recristallisé dans le cyclohexane. (Calculé pour $C_{15}H_{21}NO_6$: C, 57·87; H, 6·80; N, 4·50. Trouve: C, 57·7; H, 6·8; N, 4·5 %).

5b (Rdt 6·5%) élué par un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (8·5–1·5); **4c** (Rdt 20·5%) élué par

un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9–1); F = 77–78·5° recristallisé dans le pentane à −15°C. (Calculé pour $C_{21}H_{25}NO_6$: C, 65·10; H, 6·50; N, 3·62. Trouvé: C, 65·4; H, 6·5; N, 3·7%).

5c (Rdt 15·5%) élué par un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9–1); F = 50–51·6° recristallisé dans le pentane à −15° (Calculé pour $C_{21}H_{25}NO_6$: C, 65·10; H, 6·50; N, 3·62. Trouvé: C, 64·9; H, 6·6; N, 3·7%).

OV(MeOH)

	λ_{max} (nm)	ε
4b	285	15150
	215	8500
4c	285	19200
	226 épaulement	11450
5c	284	18500
	226 épaulement	8200

IR (KBr)

	4b	**4c**	**5c**
C–H cyclopropane	3050 cm^{-1}	2960 cm^{-1}	2965 cm^{-1}
	2980 cm^{-1}	2930 cm^{-1}	2920 cm^{-1}
>C=O esters	1720–25 cm^{-1}	1745 cm^{-1}	1720 cm^{-1}
	1685 cm^{-1}	1715 cm^{-1}	1695 cm^{-1}
>C=C<	1615 cm^{-1}	1615 cm^{-1}	1610 cm^{-1}

RMN ($CDCl_3$)

	4a	**5a**
esters éthyliques CH_3	1·27 ppm, 1·30 ppm } (6H) 2t J = 7 Hz	1·17 ppm, 1·28 ppm } (6H) 2t J = 7 Hz
Proton Ha	1·05 (1H) q	1·65 ppm (1H) q
	J Ha − Hc = 1,6 Hz	J Ha − Hc = 6,5 Hz
	J Ha − Hb = 2,8 Hz	J Ha − Hb = 8,5 Hz
CH_3 en C-2	2·54 ppm	2·58 ppm
	(3H) s	(3H) s
Proton Hb	3·05 ppm (1H) q	3·10 ppm (1H) q
	J Hb − Hc = 7 Hz	J Hb − Hc = 6.5 Hz
ester méthylique CH_3	3·82 ppm	3·80 ppm
	(3H) s	(3H) s
ester éthyliques CH_2	3·92–4·43 ppm	3·84–4·38 ppm
	(5H) m	(5H) m
Proton Hc		

Saponification des produits **4a** *et* **5a**

A une solution du produit **4a** (40 mg) dans le méthanol (1 ml) on ajoute très lentement une solution aqueuse 0·2 M de carbonate de sodium. On suit l'évolution de la réaction par CCM. Le pH de la solution est contrôlé à l'aide d'un pH mètre. Vers pH 9, il y a apparition de trace d'un nouveau produit. Après 1 h, le produit de départ est totalement transformé, le pH de la solution étant de 10. Le produit est extrait à

	4b	5b	4c	5c
Esters éthyliques CH_3	1·17–1·42 ppm (7H) m	1·17 ppm 1·28 ppm (6H) 2t J = 7 Hz 1·67 ppm (1H) d J = 9 Hz	1·15–1·42 ppm (7H) m	1·12 ppm 1·21 ppm (6H) 2t J = 7 Hz 1·67 ppm (1H) d J = 8, 5 Hz
Proton Ha				
Méthyle en C-5	1·73 ppm (3H) s	1·64 ppm (3H) s	1·67 ppm (3H) s	1·59 ppm (3H) s
Méthyle en C-2	2·50 ppm (3H) s	2·57 ppm (3H) s	2·48 ppm (3H) s	2·58 ppm (3H) s
Proton Hb	2·87 ppm (1H) d J = 4 Hz	2·75 ppm (1H) d	2·80 ppm (1H) d J = 4 Hz	2·75 ppm (1H) d
N-carboxyméthyle	3·82 ppm (3H) s	3·77 ppm (3H) s	—— ——	—— ——
Esters éthyliques CH_2	4·17 ppm 4·21 ppm (4H) 2q J = 7 Hz	4·03 ppm 4·18 ppm (4H) 2q	4·14 ppm 4·17 ppm (4H) 2q J = 7 Hz	3·95 ppm 4·17 ppm (4H) 2q
N-carboxybenzyle CH_2	——	——	5·20 ppm (2H) s	5·17 ppm (2H) s
H aromatique	——	——	7·30 ppm (5H) s	7·32 ppm (5H) s

l'éther, la solution éthérée est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant on obtient le pyrrole **2a**: 28 mg (Rdt 82%).

Les essais de saponification du composé **4b** avec des solutions 0·2 molaire de tampon phosphate échouent. Avec un tampon bicarbonate pH 9 l'évolution de la réaction est très lente. Enfin la réaction effectuée à l'aide d'un tampon bicarbonate-carbonate (pH 9·5) conduit à la formation du pyrrole **2b**.

Hydrogénolyse du composé **4c**

L'homopyrrole **4c** (150 mg) est dissous dans de l'acétate d'éthyle (5 ml). On ajoute du Palladium sur charbon actif à 10% Pd (15 mg). Après 20 mn l'absorption d'hydrogène est terminée. On filtre le catalyseur et le solvant est évaporé.

Le produit obtenu est recristallisé dans le cyclohexane et identifié au pyrrole **2b** 95 mg (Rdt 95%). R_F identique, RMN superposable. F = 100–100·5°, $F_{mel.}$ = 101–101·5°. Les hydrogénolyses effectuées dans le cyclohexane ou l'acide acétique, ainsi que celles faites avec du palladium sur carbonate de calcium donnent le même résultat.

Pyrolyse de l'homopyrrole **4c**

On chauffe pendant 3 mn à 260° le composé **4c** (500 mg) sous azote dans un tube à essai. On obtient une huile jaune que l'on filtre sur une colonne de silice (20 g). La dihydro-1,2 pyridine **6** (495 mg) est éluée comme une huile par un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9–1) et distillée sous vide de 10^{-2} mmHg vers 130–140°.

N-carboxybenzyl dicarboxyéthyl-2,5 diméthyl-3,6 dihydro-1,2 pyridine **6**. (Calculé pour $C_{21}H_{25}NO_6$: C, 65·10; H, 6·50; N, 3·62. Trouvé: C, 65·3; H, 6·5; N, 3·7%). UV (MeOH): λ_{max} 302 nm ε = 5950. IR ($CHCl_3$): 1700, 1725, 1740 cm^{-1} C=O esters, 1580 cm^{-1} double liaisons. RMN (CCl_4) esters éthyliques

CH_3 1·23 ppm, 1·28 ppm (6H) 2t J = 7 Hz, CH_3 en C-3 2·00 ppm (3H) s large, CH_3 en C-6 2·45 ppm (3H) s, esters éthyliques CH_2 4·12 ppm (4H) q, proton en C-2 5·10 ppm (1H) s, ester benzylique CH_2 5·17 ppm (2H) s, proton en C-4 6·11 ppm (1H) s large, protons aromatiques 7·27 ppm (5H) s.

Synthèse de la N-*carboéthoxy dicarboéthoxy*-3,5 *dihydro*-1,2 *pyridine* **9**

La dicarboethoxy-3,5 dihydro-1,2 pyridine **8** obtenue selon une méthode décrite[6] est purifiée par chromatographie sur silice et utilisée de suite après sa préparation. On dissout ce composé (170 mg) dans le diméthoxy éthane anhydre (20 ml). On ajoute de l'hydrure de sodium (48 mg d'une dispersion à 50% dans l'huile): la solution est agitée pendant 30 mn. Le chloroformate d'éthyle (0·1 ml) est ensuite ajouté par une seringue. Après 45 mn l'agitation est arrêtée et on filtre les sels. Après évaporation du solvant on obtient le produit que l'on recristallise dans l'hexane à 0°: 50 mg (Rdt 22·5% du produit **9** cristaux jaunes). F = 144·5–145·5° (Calculé pour $C_{14}H_{19}NO_6$: C, 56·56: H, 6·44: N, 4·71. Trouvé: C, 56·8: H, 6·4: N, 4·6%). UV (EtOH) λ_{max} 360 nm ε = 6600: 258 nm ε = 8900. RMN ($CDCl_3$) esters éthyliques CH_3 1·18–1·48 ppm (9H) m. CH_2 4·07–4·43 ppm (6H) m, protons en C-2 4·55 ppm (2H) d J = 1·5 Hz proton en C-4 7·41 ppm (1H) signal non résolu proton en C-6 8·07 ppm (1H) d J = 1·5 Hz.

Hydrogénolyse du produit **6**

La dihydropyridine **6** (1·161 g) est dissoute dans l'acétate d'éthyle (10 ml). On ajoute du palladium sur charbon actif à 10% de Pd (120 mg). On laisse absorber la quantité théorique d'hydrogène (67·5 ml, durée 2·5 h), puis on filtre le catalyseur et après évaporation du solvant on chromatographie le mélange sur de la silice (100 g). Le mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (8·5–1·5) élué la pyridine **10** (220 mg). On élué par la suite des produits plus polaires qui sont instables et qui donnent partiellement la pyridine **10** (90 mg) (Rdt total 42%) F = 63·5–65° recristallisé dans le cyclohexane. UV (MeOH) λ_{max} 283 nm (ε = 3750), 227 nm (ε = 9900). RMN ($CDCl_3$) esters éthyliques CH_3 1·40 ppm, 1·42 ppm (6H) 2t J = 7 Hz, méthyle en C-3 2·50 ppm (3H) s, méthyle en C-6 2·80 ppm (3H) s, esters éthyliques CH_2 4·35 ppm, 4·48 ppm (4H) 2q, proton en C-4 8·04 ppm (1H) s. Ces données sont en accord avec celles d'un autre échantillon sur lequel une corrélation chimique a été effectuée.[11]

Irradiation de la dihydropyridine **6**

Une solution de la dihydropyridine **6** (400 mg) dans le méthanol (150 ml) est dégazée par de l'azote. On irradie cette solution pendant 2 h dans le pyrex à l'aide d'une lampe Philips type 57203 B/00. Après évaporation du solvant, le mélange est chromatographié sur de la silice (40 g). Le mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9–1) élue le composé bicyclique **4c** (19 mg) puis l'autre épimère **5c** (66 mg). Le mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (8·5–1·5) élue le composé **5c** mélangé à des produits plus polaires non identifiés. homopyrrole **4c**: 19 mg (Rdt 5%). F = 75–77° $F_{mel.}$ = 76·5–78° mêmes RMN et R_f. homopyrrole **5c**: 72 mg (Rdt 18%). F = 49·5–51·5° mêmes RMN et R_f.

RÉFÉRENCES

[1] J. F. Biellmann et H. J. Callot, *Tetrahedron* **26**, 4799 et 4809 (1970): J. F. Biellmann, R. J. Highet et M. P. Goeldner, *Chem. Comm.* 295 (1970)

[2] W. Kirmse, *Carbene Chemistry* 96, (1964) Academic Press, New York

[3] W. T. Dent, R. Long et A. J. Wilkinson, *J. Chem. Soc.* 1585 (1964)

[4] R. W. Fowler, *Chem. Comm.* 1359 (1969)

[5] K. Wallenfels et H. Schüly, *Liebigs Ann.* **621**, 106 (1959)

[6] U. Eisner, *Chem. Comm.* 1348 (1969)

[7] J. Paleček, L. Ptáčková et J. Kuthan, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **34**, 427 (1969)

[8] E. N. Marwell, G. Caple et B. Schatz, *Tetrahedron Letters* 385 (1965); E. Vogel, W. Grimme et E. Dinne, *Ibid.* 381 (1965): J. L. M. A. Schlatmann, J. Pot et E. Havinga, *Rec. Trav. Chim.* **83**, 1173 (1964)

[9] Nguyen Trong Anh, *Les Règles de Woodward–Hoffmann* p. 108 Ediscience, Paris, (1970)

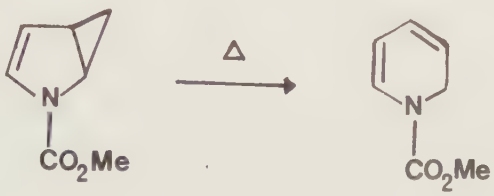
[10] W. G. Dauben et P. Baumann, *Tetrahedron Letters* 565 (1961); J. Meinwald et P. H. Mazzochi, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1755 (1967); P. L. Desbene, G. Letertre, J. P. Le Roux et J. J. Basselier, *Communication à la réunion de la Section Chimie organique de la Société Chimique de France*, Orsay, 1970: *Bimensuel Soc. Chim. France*, **11b**, 42 (1970)

[11] H. Perst, *Tetrahedron Letters* 4189 (1970)

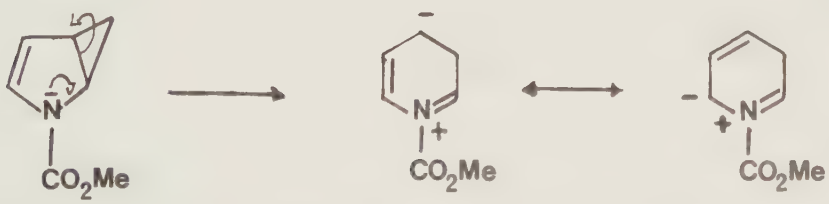
[12] H. J. Callot, *Thèse de Doctorat d'Etat-ès-Sciences Physiques*, Strasbourg, Juillet 1968. N° d'ordre CNRS A_0 2648.

ADDENDUM 1

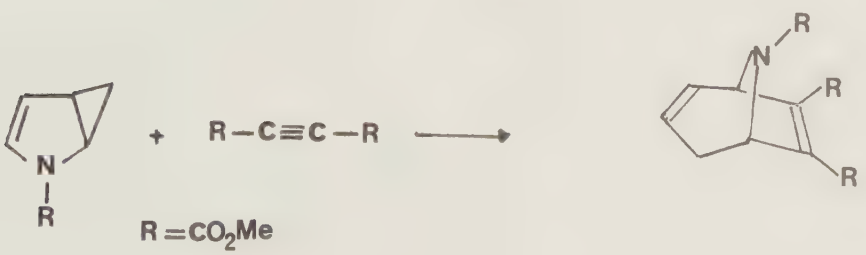
Un travail analogue a été décrit à l'époque où nous publions (1). Une comparaison des résultats nous a paru intéressante à exposer ici. L'auteur décrit la décomposition thermique de la N-carbométhoxy homopyrrole-2,3 en N-carbométhoxy-1,2 pyridine.



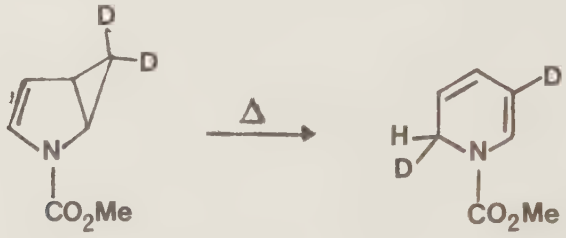
Le zwitterion, représenté ci-dessous, est proposé comme intermédiaire.



Une seconde publication (1) relate une addition d'acétylène dicarboxylate de méthyle sur l'homopyrrole selon une réaction de Diels Alder.

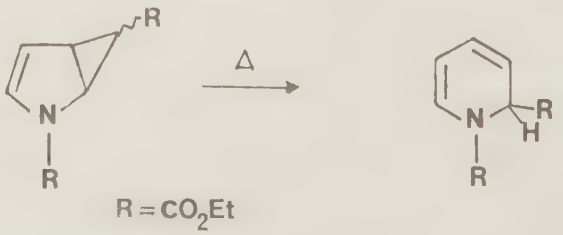


Le produit obtenu semble être en accord avec une addition du diénophile sur le dipole.
La réaction thermique effectuée sur l'homopyrrole marqué au deutérium sur le carbone cyclopropanique donne la dihydro-1,2 pyridine en accord avec son mécanisme (2).



L'auteur a également effectué la réaction photochimique sur la dihydro-1,2 pyridine. Il obtient essentiellement un aza-bicyclo(2,2,0)hexène.

Citons enfin la réaction thermique entreprise sur l'homo-pyrrole disubstitué sur l'azote et le cyclopropane par des fonctions carboalkoxy donne la dihydro-1,2 pyridine selon notre mécanisme :



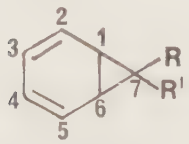
---

(1) F.W. FOWLER, Angew. Chem., 1971, 148, 149.

(2) F.W. FOWLER, Communication privée.

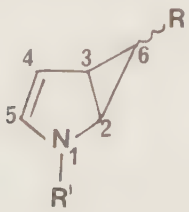
Le groupe électroattracteur sur le cyclopropane semble conditionner le cours de ces réactions. L'influence des substituants d'un cyclopropane a été étudiée sur l'équilibre Norcaradiène cycloheptatriène.

Les substituants électroattracteurs favorisent la formation du Norcaradiène. Ce dernier est stable pour R = R' = CN (3). Ces faits expérimentaux sont expliqués par une participation du cyclopropane à une conjuguaison du type π avec un système π voisin (4).



Un groupe électroattracteur a pour effet d'affaiblir les liaisons C_1-C_7 et C_6-C_7 tandis que la liaison C_1-C_6 est renforcée. Les groupes électrodonneurs affaiblissent les trois liaisons (5).

Nous pouvons utiliser ces résultats pour le système homopyrrolique.



La rupture de la liaison C_2-C_3 semble défavorisée dans le cas où R = CO_2Et. Ceci est en accord avec le mécanisme que nous avons proposé.

Dans le cas où R = H, une telle rupture peut être envisagée. Cependant la participation du doublet de l'azote au mécanisme réactionnel ne nous donne pas entière satisfaction par suite du substituant électroattracteur de l'azote.

---

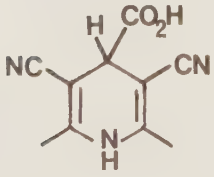
(3) E. CIGANEK , J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 652.

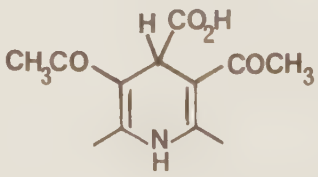
(4) R. HOFFMANN, Tetrahedron Letters, 1970, 2907.

En ce qui concerne la réaction photochimique, nous nous sommes bornés à déceler uniquement le produit bicyclique. La présence d'un composé azabicyclo(2,2,0) ou d'autres produits est possible.

La caractérisation d'intermédiaires de la contraction de cycles dihydro-1,4 pyridines-pyrroles n'a pas apporté les résultats escomptés.

L'étude d'acides dihydro-1,4 pyridines analogues permet de voir la généralité du réarrangement thermique et apportera peut être une meilleure connaissance du mécanisme de cette réaction. Nous décrivons dans le deuxième chapitre les décompositions thermiques d'acides substitués en C-3 et C-5 par des fonctions nitriles et acétyles.





2ème CHAPITRE :

DECOMPOSITIONS THERMIQUES

D'ACIDES DIHYDRO-1,4 PYRIDINES ANALOGUES.

Tetrahedron. Vol. 26, pp. 4655 to 4666. Pergamon Press 1970. Printed in Great Britain

TRANSFORMATION DE L'ACIDE DIMÉTHYL-2,6 DICYANO-3,5 DIHYDRO-1,4 PYRIDINE CARBOXYLIQUE—IV

J. F. Biellmann, H. J. Callot et M. P. Goeldner

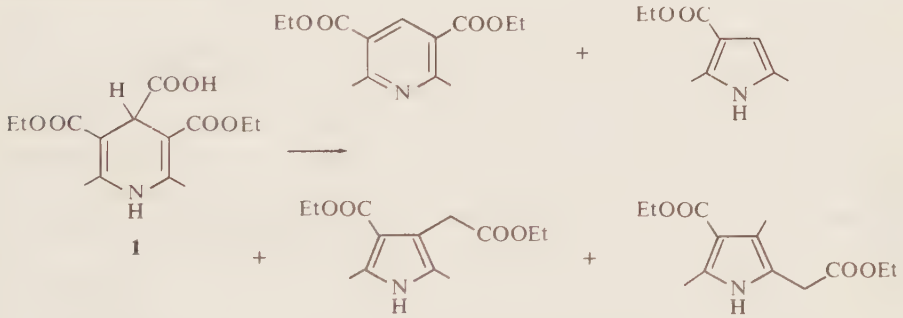
Laboratoire associé au CNRS, Institut de Chimie, 1 rue Blaise Pascal, 67-Strasbourg, France

(*Received in France* 1 *June* 1970: *Received in the UK for publication* 8 *June* 1970)

Résumé—L'acide **2** à été synthétisé suivant la méthode de Hantzsch. La pyrolyse ou la décomposition dans différents solvants donnent la lactone **5**, l'imide **6** et le lactame **7**. La synthèse des produits **5** et **6** a été accomplie en faisant intervenir des réactions de voisinage. La synthèse de l'acide **3** a été effectuée par addition de méthyl lithium sur l'ester **15**. La pyrolyse de cet acide **3** donne entre autres produits l'amide **20**. L'ensemble des résultats peut être expliqué par l'interaction entre le groupe acide en C-4 et un des groupes nitriles, suivie de la réduction de la fonction portée en C-4 par la dihydro-1,4 pyridine, puis par des réactions de dismutations. A l'opposé de l'acide **1**, aucun pyrrole n'a pu être détecté.

Abstract The acid **2** was synthesised by the method of Hantzsch. Both pyrolysis of **2**, and decomposition in various solvents at reflux, led to lactone **5**, imide **6** and lactum **7**. Synthesis of **5** and **6** were accomplished by making use of neighbouring group reactions. Synthesis of acid **3** was effected by the reaction of MeLi with ester **15**. Pyrolysis of **3** gave, among other products, the imide **20**. These results are explained by interaction between the carboxyl group at C-4 and one of the nitrile groups, and then reductions of the function at C_4 by the dihydro-1,4-pyridine, followed by a disproportionation reaction. In contrast with acid **1**, no pyrrole could be detected among the products from acid **3**.

Dans les publications précédentes nous décrivons la transformation de l'acide **1** en pyridine et en pyrroles.

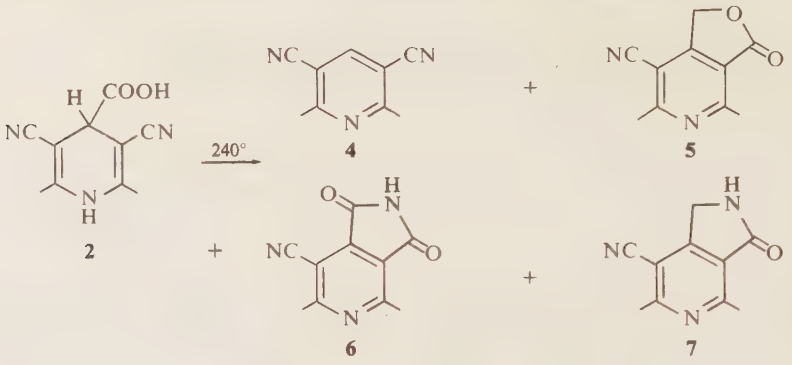


Au cours de l'étude de la généralité de cette transformation, nous avons préparé l'acide **2** correspondant à l'acide **1**, les groupes carboéthoxy étant remplacés par des groupes cyano. La réactivité de cet acide **2** est tout à fait différente de celle de l'acide **1** et fait l'objet de la présente publication.

Synthèse et pyrolyse de l'acide **2**

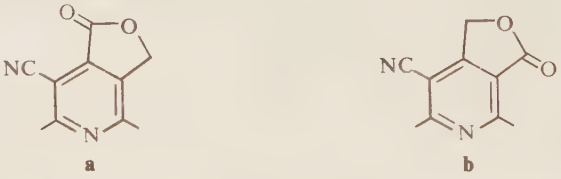
L'acide **2** préparé par synthèse de Hantzsch à partir de β-amino crotonitrile[2] et

d'acide glyoxylique est chauffé à 240° pendant 5 mn sous azote. A côté de produits polaires fortement colorés que nous n'avons pas étudiés, on isole quatre produits: la pyridine **4** (10%); la lactone **5** (5%); l'imide **6** (23%) et le lactame **7** (14%).

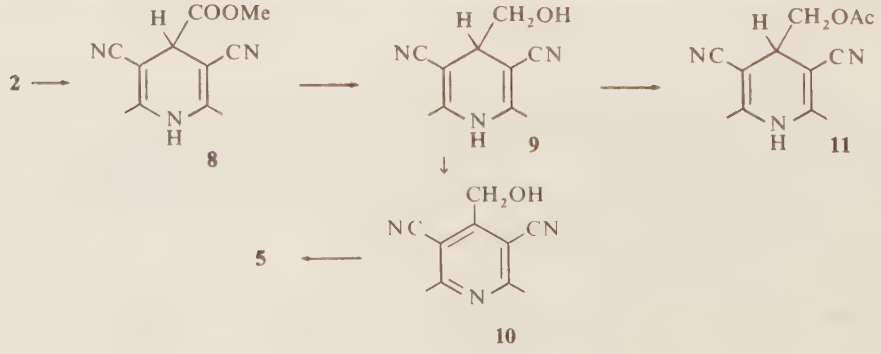


La diméthyl-2,6 dicyano-3,5 pyridine **4** est connue.[3] Nous avons identifié le produit de la pyrolyse à un échantillon de cette pyridine préparé par oxydation de l'acide **2**.[3]

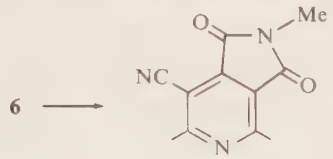
Lactone **5**. Les données spectroscopiques ne nous permettent pas de discerner entre les deux structures suivantes (a) et (b) en tenant compte de la structure du produit de départ. Nous avons synthétisé la lactone (b) qui est identique au produit isolé de la pyrolyse de l'acide **2**.



Cette synthèse utilise des réactions de voisinage. L'ester méthylique **8** préparé par action du diazométhane sur l'acide **2** est réduit en alcool **9** par le borohydrure de lithium. Les spectres UV et RMN confirment que seul le groupe ester a été modifié dans cette réaction. L'oxydation de la dihydropyridine **9** par le nitrite de sodium dans l'acide acétique[4] donne la pyridine **10** dont le traitement par des traces d'acide trifluoracétique conduit à la lactone **5**. Cette lactone a été obtenue dans quelques cas directement par oxydation de l'alcool **9** sans traitement acide ultérieur.



Imide **6**. La présence postulée d'après les données spectroscopiques d'un groupe imide dans le produit **6** est en accord avec la formation de son dérivé N-méthyle **12**.



12

Nous avons préparé l'imide **6** par la suite de réactions: on oxyde l'ester dihydropyridine **8** en ester pyridine **13** qui par réaction avec l'ammoniac méthanolique donne l'amide **14**; le traitement de cette amide **14** par l'acide trifluoracétique conduit à l'imide **6** identique au produit de la pyrolyse.

13 **14**

Lactame **7**. La structure du lactame **7** est en accord avec les données analytiques et spectroscopiques. La très grande ressemblance des spectres RMN et la quasi-identité du spectre d'absorption dans l'UV du lactame **7** et de la lactone **5** nous permettent d'admettre avec beaucoup de certitude cette structure.

Décomposition de l'acide **2** *dans des solvants*

Ces décompositions ne conduisent pas à la formation de produits nouveaux. Nous observons uniquement une variation des pourcentages des produits obtenus (cf. Tableau ci-dessous). Les produits ne sont plus accompagnés que de traces colorées qui sont présentes à raison d'environ 50% lors de la pyrolyse et le rendement en produits caractérisés est augmenté.

Solvants (à reflux)	Durée	Produits obtenus				
		2	**4**	**5**	**6**	**7**
Dioxanne	11 jours	42%	4%	2%	28%	12%
Acide acétique	5 h	—	—	—	47·5%	24%
Pyridine	5 jours	61%	27%	—	2%	4%
DMF	18 h	20%	10%	—	35%	15%
Diglyme	18 h	30%	10%	—	30%	25%

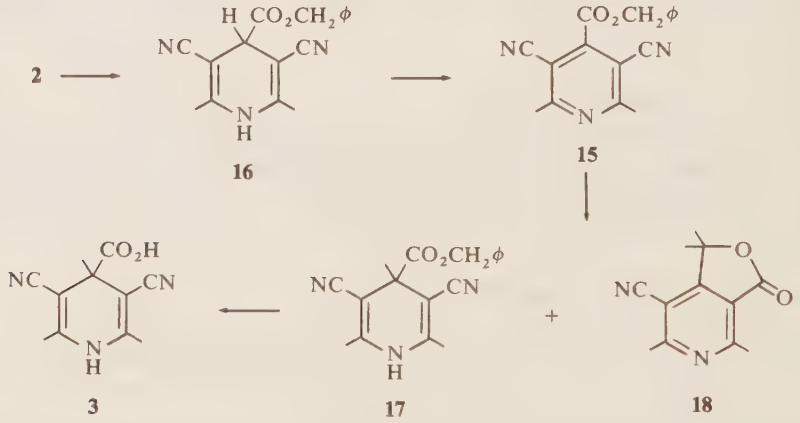
La transformation semble être favorisée en milieu acide.

Synthèse et décomposition de l'acide **3**

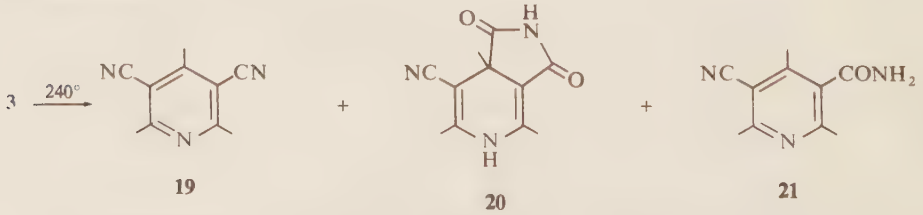
Les produits de pyrolyse de l'acide **2** étant tous des pyridines, nous pouvions empêcher cette "aromatisation" par l'introduction d'un groupement méthyle en position C-4 du cycle et saisir un intermédiaire où les fonctions acide et nitrile ont

réagi et où le noyau dihydropyridine est toujours présent. A nouveau la pyrolyse donne lieu à des réactions de cyclisation entre les fonctions acide et nitrile, puis à des produits d'ouverture.

Les essais de synthèse par condensation de Hantzsch avec le β-amino crotonitrile et l'acide pyruvique ont échoué. Nous avons alors utilisé une suite de réactions employées lors de la synthèse d'un acide[1] de même type de structure. L'addition de iodure de méthylmagnésium ou d'autres organométalliques sur des pyridines substituées par des groupes fortement attracteurs d'électrons se fait partiellement sur le noyau.[5] Dans la synthèse précédente,[1] nous avons montré qu'une telle addition pouvait se faire en présence d'un groupe ester en C-4. Après plusieurs essais d'addition d'iodure de méthylmagnésium sur l'ester benzylique **15**, qui se sont soldés dans cette série par des échecs, nous avons eu recours au méthyllithium qui donne de façon capricieuse le produit d'addition sur le noyau avec un rendement maximum de 15%. A côté du produit **17**, on isole un produit pour lequel les données spectroscopiques sont en accord avec la structure **18**. L'hydrogénolyse de l'ester benzylique **17** donne l'acide **3**.

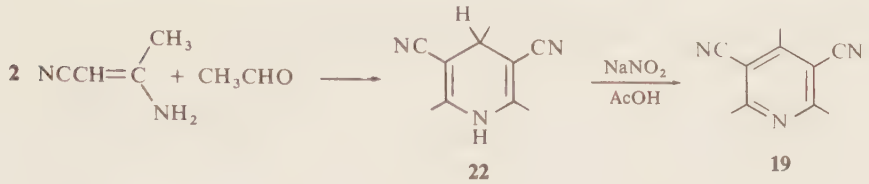


La pyrolyse de cet acide à 240° sous azote pendant 5 mn conduit à la formation d'un mélange de trois produits: la pyridine **19** (20%) qui correspond à la pyridine **4** de la série précédente, l'imide **20** (23%) et l'amide **21** (30%) à côté de produits colorés non identifiés.



La décomposition de l'acide **3** par reflux dans l'acide acétique (30 mn) donne les mêmes produits dans les proportions suivantes: **19**: 8%; **20**: 55%; **21**: traces.

La pyridine **19** est connue.[4] Nous l'avons identifiée à un échantillon de référence synthétisé par condensation de Hantzsch entre le β-amino crotonitrile et l'acétaldéhyde suivie d'une oxydation par le nitrite de sodium.



22 19

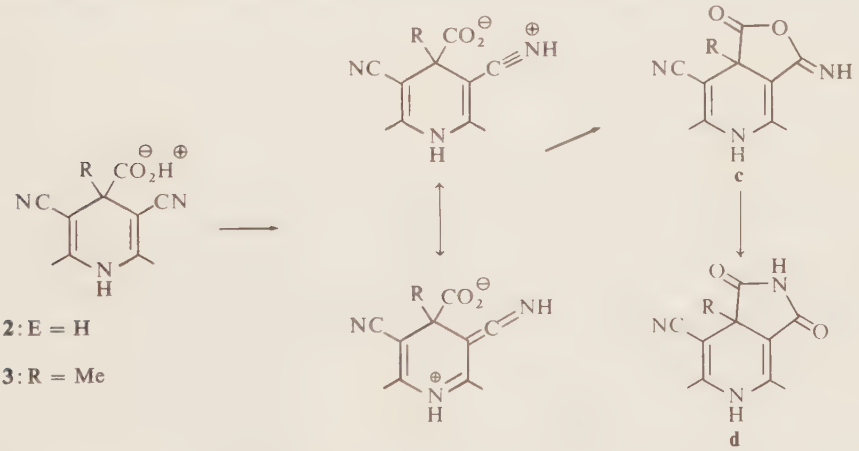
La structure de l'imide **20** est en accord avec les données spectroscopiques et analytiques.

La spectroscopie RMN montre la présence des groupes méthyles en C-2 et C-6 (2·16 ppm, 2s) et en C-4 (1·27 ppm, 1s). En infra-rouge (KBr), les bandes observées à 3290 cm^{-1}, 1760 cm^{-1}, 1670 cm^{-1} et 2190 cm^{-1} correspondent aux groupes imide et nitrile. Le spectre d'absorption dans l'ultra violet: λ_{max} 342 nm (ε = 4040) et λ_{max} 223·5 nm (ε = 27,600) (MeOH) est celui attendu pour une dihydro-1,4 pyridine. Enfin la masse du composé nous est fournie par la spectrométrie de masse, les diverses fragmentations observées sont en accord avec la structure proposée, bien qu'à partir de ces données on ne puisse pas fixer la position des divers substituants. Les tentatives de synthèse par addition de méthyllithium ou de l'iodure de méthyl magnésium sur l'imide **6** ont échoué.

Amide **21**. Les données physiques (RMN, UV, IR, SM) et la déshydratation par l'oxychlorure de phosphore en pyridine **19** confirment la structure de l'amide **21**.

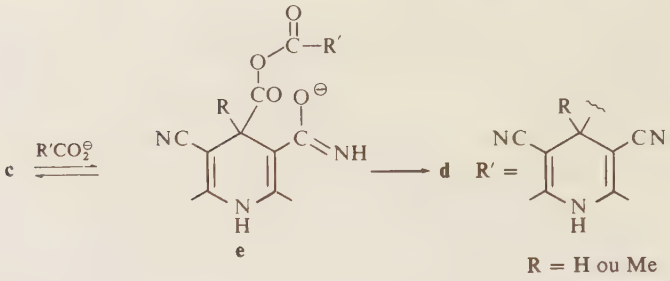
Mécanisme de décomposition des acides **2** *et* **3**

Nous proposons le mécanisme suivant: dans une première étape par réaction de voisinage entre les groupes nitrile et acide se forme l'isoimide (**c**).

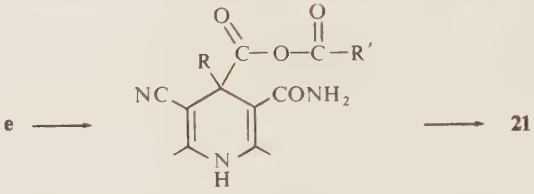


Cette isoimide (**c**) peut se transformer ensuite en imide (**d**). Le réarrangement d'isoimide en imide est connu.[6, 7]

Nous pouvons adopter dans notre cas un schéma d'ouverture de cycle semblable sous l'action d'un anion carboxylate. Nous obtenons l'intermédiaire (**e**) qui conduit à la formation de (**d**):

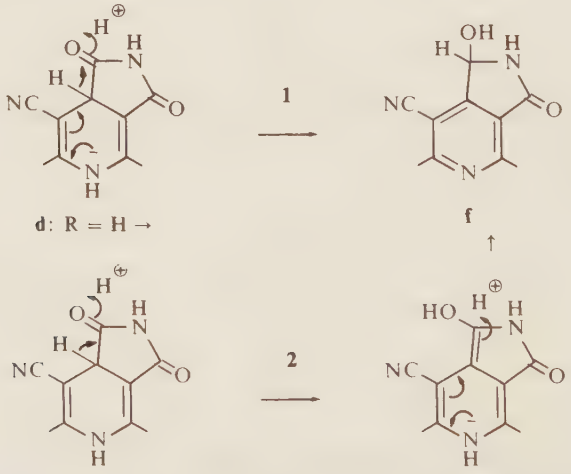


En série 4-Méthyle, nous isolons le produit **20** correspondant à l'imide (**d**).
La pyridine **21** peut provenir de la décomposition de l'intermédiaire précédent (**e**):



Des fragmentations analogues ont été observées en série dihydrobenzène[8] et dihydropyridine.[1] Notons que la pyridine **21** n'est présente qu'à l'état de trace dans les décompositions effectuées sous reflux dans l'acide acétique. En série 4-H nous n'avons pas pu isoler le produit de structure (**d**), même dans des conditions douces de réaction.

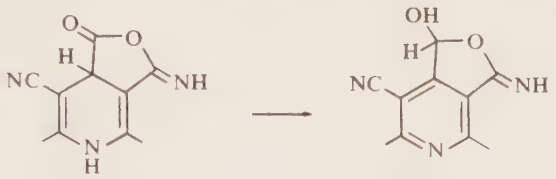
La réduction du groupe imide par le cycle dihydropyridine donne probablement le lactame alcool (**f**).



Nous n'avons actuellement pas de moyen pour décider si cette réduction se fait par migration d'ion hydrure (équation 1) ou bien si elle passe par une anhydrobase (équation 2).

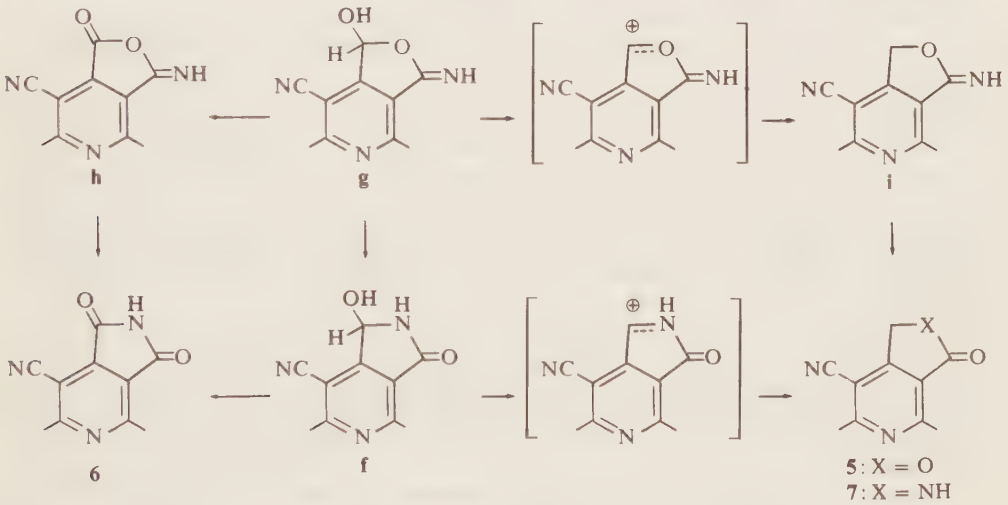
Un des moyens de répondre à cette question qui serait d'utiliser un acide **2** deutérié en C-4 est exclus par l'échange rapide des hydrogènes sur les carbones en α du cycle en C-2, C-4 et C-6.

Cette réaction de réduction peut être également écrite pour le passage de l'isoimide (**c**) à l'imino ester (**g**):



c: R = H → **g**

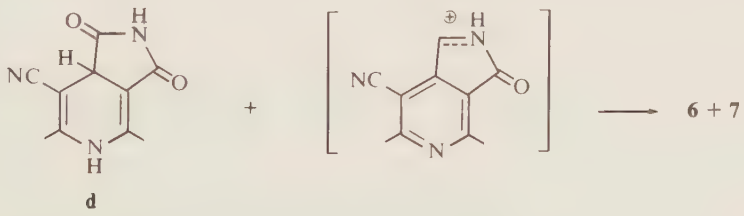
La suite des réactions peut s'expliquer par la dismutation de la fonction aldéhyde dissimulée dans les produits (**f** et **g**).



h **g** **i**

6 **f** **5**: X = O; **7**: X = NH

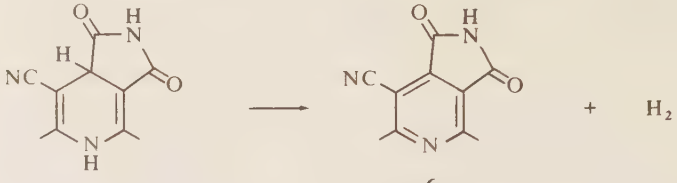
L'isoimide (**h**) se transforme en imide **6** (cf. précédemment). L'iminoester (**i**) est hydrolysé en lactone **5** soit au cours de la réaction de décomposition de l'acide, soit durant la séparation. On peut également admettre que le réducteur est le noyau dihydro-1,4 pyridine présent dans (**c** et **d**). Les dihydro-pyridines possèdent en effet la propriété de réduire par migration d'hydrure de nombreux systèmes insaturés (**9**).



d + → **6** + **7**

Le mécanisme de dismutation permet de prévoir que la somme des rendements en lactone et lactame formés doit être égale à celui en imide. En fait il se forme un peu

plus d'imide qu'ainsi prévu. L'excédent d'imide peut en effet se former par oxydation de l'imide (**d**) ou de l'isoimide (**c**) ou par décomposition de dihydro-1,4 pyridine en pyridine et hydrogène.



d **6**

Ce mécanisme n'est pas sans rappeler la décomposition de dihydro-1,4 benzène en benzène et hydrogène, à des températures certes plus élevées que cells utilisées ici.[10]

Nous proposons pour la formation des pyridines **4** et **19** deux mécanismes: décarboxylation d'acide $\beta\gamma$-insaturé en dihydro-pyridine-1,2 facilement oxydable[11] ou oxydation en pyridine suivie de décarboxylation de l'acide en C-4, assez facile.[12] Nous n'avons pas essayé dans le cadre de ce travail de déterminer le mécanisme de cette transformation.

La décomposition des acides **2** et **3** prend donc un tout autre cours que celle de l'acide **1**. L'absence de pyrroles n'est absolument pas certaine (présence à l'état de trace, polymérisation rapide). Cette dernière possibilité nous semble assez surprenante dans ce cas, puisque les pyrroles attendus seraient stabilisés par le groupe nitrile substituant fortement attracteur d'électrons. Le groupe ester présent dans les pyrroles obtenus à partir de l'acide **1** suffit à stabiliser ceux-ci pour leurs permettre une survie en milieu acide.

Notons dès à présent que la différence entre les deux modes de décomposition des acides **1** et **2** provient du site de la protonation. D'après notre mécanisme la protonation en C-3 des acides **1** et dérivés conduit à la formation des pyrroles, alors que pour les acides **2** et **3** c'est la N protonation du groupe nitrile qui détermine le cours de la réaction.[13]

Les réactions rappellent celles décrites en série aromatique: saponification de l'o-cyanobenzamide en phtalimide et l'hydrolyse du groupe nitrile de l'acide o-cyanbenzoïque par l'eau sous reflux donnant le diacide correspondant.[14]

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales: voir publication.[1]

Synthèse de l'acide **2**. On ajoute un équivalent d'une solution à 40% d'acide glyoxylique (12·5 g à 80% dissout dans 15 ml d'eau) à deux équivalents de β-amino-crotonitrile (21·65 g). On opère dans un bain de glace avec agitation. La réaction a lieu de suite, la solution se colore en jaune, puis en rouge. On observe une prise en masse de cristaux jaunes peu solubles dans l'eau. On acidifie par HCl dilué, on filtre sur Büchner. On précipite encore de l'acide des eaux-mères en acidifiant légèrement (12·65 g d'acide). On purifie l'acide en le dissolvant dans une solution aqueuse de CO_3HNa, puis en acidifiant légèrement par HCl dilué.

On obtient 12 g d'acide (Rdt.: 45%).

F: 215° se décompose à partir de 190°. (Analyse: $C_{10}H_9N_3O_2$ (M = 203) Calc: C, 59·11; H, 4·46; N, 20·68. Tr: C, 58·95; H, 4·70; N, 20·90%); UV (MeOH): λ_{max} 336 nm, ε = 4800; 266 nm, ε = 23,540; IR (Nujol): 1660 cm^{-1} doubles liaisons; 1725 cm^{-1} Acide; 2210 cm^{-1} —C≡N; RMN (DMSO d_6 réf. DMSO d_5): δ = 2·08 ppm méthyles C-2 et C-6 (6H) s, δ = 4·10 ppm proton en C-4 (1H) s.

Pyrolyse de l'acide **2**. On chauffe pendant 5 mn à 240° l'acide **2** (1·5 g) sous azote dans un tube à essai. Des cristaux blancs se subliment sur les parois du tube. Après refroidissement, on dissout le produit dans du chlorure de méthylène. Il y a formation d'un précipité floconneux que l'on élimine par filtration. On évapore le solvant et on chromatographie le mélange des produits de pyrolyse sur une colonne de silice (80 g). Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (8:2) élue la pyridine **4** (93 mg: 10%); Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (7·5: 2·5) élue la lactone **5** (60 mg: 5%); le mélange (7: 3) élue l'imide **6** (270 mg: 22%) et l'acétate d'éthyle élue le lactame **7** (153 mg: 14%). Le méthanol élue 560 mg de résidu non identifié.

Diméthyl-2,6 dicyano-3,5 pyridine **4**. F_K 117–118°;[3] UV (MeOH): λ_{max} 289 nm, $\varepsilon = 3030$; λ_{max} 280 nm, $\varepsilon = 3442$; λ_{max} 235 nm, $\varepsilon = 10{,}420$; IR (KBr): 2225 cm^{-1}, —CN; RMN ($CDCl_3$): $\delta = 2{\cdot}83$ ppm méthyles C-2 et C-6 (6H) s, $\delta = 8{\cdot}05$ ppm proton en C-4 (1H) s.

Lactone **5**. F_K 172–173°, recristallisation dans le cyclohexane. (Analyse $C_{10}H_8N_2O_2$ ($M = 188$). Calc: C, 63·83; H, 4·28; N, 14·89. Tr: C, 63·40; H, 4·54; N, 15·01%); UV (MeOH): $\lambda = 279$ nm, $\varepsilon = 1575$ (épaulement); $\lambda = 270$ nm, $\varepsilon = 2030$ (épaulement); $\lambda_{max} = 238$ nm, $\varepsilon = 11{,}400$; IR (KBr): 1760 cm^{-1}; γ lactone: 2225 cm^{-1} —CN; RMN ($CDCl_3$): $\delta = 2{\cdot}89$ ppm et 2·94 ppm méthyles C-2 et C-6 (6H) 2s, $\delta = 5{\cdot}40$ ppm méthylène en C-4 (2H) s.

Imide **6**. $F = 187°$, recristallisation dans cyclohexane. (Analyse: $C_{10}H_7N_3O_2$ ($M = 201$). Calc: C, 59·70; H, 3·51; N, 20·89. Tr: C, 60·01; H, 3·58; N, 20·58%); UV (MeOH): λ_{max} 309 nm, $\varepsilon = 2180$; IR (KBr): 1730 cm^{-1} et 1770 cm^{-1}: imide; 2230 cm^{-1} —CN; 3460 cm^{-1}: N—H; RMN (Pyridine D_5): $\delta = 2{\cdot}63$ ppm et 2·75 ppm méthyles C-2 et C-6 (6H) 2s; $\delta = 8{\cdot}20$ ppm proton sur azote signal large.

Lactame **7**. Cristaux jaunes recristallisés dans l'acétone, $F_K = 237–239°$. (Analyse: $C_{10}H_9N_3O$ ($M = 187$). Calc: C, 64·16; H, 4·85; N, 22·45. Tr: C, 64·51; H, 4·90; N, 22·25%); UV (MeOH): λ 281 nm, $\varepsilon = 1600$ (épaulement); λ 271·5 nm, $\varepsilon = 2280$ (épaulement); λ_{max} 235 nm, $\varepsilon = 10{,}400$; IR (KBr): 1690 cm^{-1} C=O; 2225 cm^{-1} —CN; 3160 cm^{-1} N—H; RMN (DMSO D_6 réf. DMSO D_5): $\delta = 2{\cdot}73$ ppm et 2·84 ppm méthyles en C-2, C-6 (6H) 2s; $\delta = 4{\cdot}53$ ppm (méthylène en C-4 (2H) s large; $\delta = 9{\cdot}66$ ppm proton sur azote signal large.

Oxydation de l'acide **2** *par* $NaNO_2$/ACOH. On dissout l'acide **2** (103 mg) dans l'acide acétique glacial (3·5 ml). On ajoute pendant 1h par petites portions du nitrite de sodium en maintenant une agitation vigoureuse. On dilue ensuite par 25 ml d'eau et on neutralise au bicarbonate de sodium. On extrait deux fois au chlorure de méthylène, on sèche sur sulfate de sodium et on élimine le solvant au bain marie. On obtient 76 mg (Rdt.: 95%) de cristaux incolores identifiés à la pyridine **4** (F_R, chromatoplaque analytique).

Préparation d'ester méthylique **8**. On dissout l'acide **2** (520 mg) dans du méthanol (30 ml) et on y ajoute lentement une solution de diazométhane dans de l'éther jusqu'à obtention d'une coloration jaune. On évapore le solvant au bain marie. On recristallise dans le méthanol. On obtient 420 mg de cristaux blancs (Rdt: 76%) $F = 184°$. (Analyse: $C_{11}H_{11}N_3O_2$ ($M = 217$). Calc: C, 60·82; H, 5·10; N, 19·34. Tr: C, 60·97; H, 5·00; N, 19·35%); UV (MeOH): λ_{max} 333 nm ($\varepsilon = 4500$); λ_{max} 214·5 nm ($\varepsilon = 21{,}900$); IR (KBr): 1660 cm^{-1}: doubles liaisons; 1740 cm^{-1}: C=O ester; 2210 cm^{-1}: —CN; RMN ($CDCl_3$): $\delta = 2{\cdot}08$ ppm méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; $\delta = 3{\cdot}75$ ppm méthoxy (3H) s; $\delta = 3{\cdot}95$ ppm proton en C-4 (1H) s.

Oxydation de l'ester **8** *par* $NaNO_2$/ACOH. On dissout l'ester **8** (1·2 g) dans l'acide acétique glacial (25 ml). On ajoute pendant 2 h 30 par petites portions du nitrite de sodium (18 g) avec agitation. On dilue avec 150 ml d'eau et on neutralise au bicarbonate de sodium. On extrait trois fois au chlorure de méthylène et on sèche sur sulfate de sodium. On élimine le solvant au bain marie. On obtient des cristaux blanchâtres: $F = 101–104°$ que l'on recristallise dans MeOH/H_2O (915 mg; Rdt: 77%); $F_K = 105°$. (Analyse: $C_{10}H_9N_3O_2$ ($M = 215$). Calc: C, 61·39; H, 4·22; N, 19·52. Tr: C, 61·37; H, 4·34; N, 19·75%); UV (MeOH): λ_{max} 298 nm ($\varepsilon = 3320$); λ 233 nm ($\varepsilon = 7400$) (épaulement); λ_{max} 211 nm ($\varepsilon = 14{,}580$); IR (KBr): 2210 cm^{-1} —CN; 1740 cm^{-1}: C=O (ester); RMN ($CDCl_3$): $\delta = 2{\cdot}84$ ppm méthyles en C-2 et C-6 (6H) s, $\delta = 4{\cdot}08$ ppm méthoxy (3H) s.

Réduction de l'ester **8** *par* $LiBH_4$. A une suspension de borohydrure de lithium (440 mg) dans du tétrahydrofuranne anhydre (150 ml), on ajoute en 40 mn de l'ester **8** (420 mg) dissout dans du tétrahydrofuranne anhydre (10 ml). On agite sous azote. La solution se colore légèrement en jaune. On suit le déroulement de la réaction par plaques chromatographiques analytiques. On laisse réagir 3 h 30 après addition de l'ester **8**. On refroidit la solution par un bain de glace (15 mn) et on ajoute de l'eau (50 ml). On extrait trois fois au chloroforme, on sèche sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous vide (sans trop chauffer). On obtient des cristaux blancs sales que l'on recristallise dans l'acétone/éther de pétrole (210 mg, Rdt: 56%); F_K: 192–193°. (Analyse: $C_{10}H_{11}N_3O$ ($M = 189$). Calc: C, 63·48; H, 5·86; N, 22·21. Tr: C, 63·75; H, 5·92; N, 22·07%); UV (MeOH): λ_{max} 338 (nm ($\varepsilon = 5920$); λ_{max} 216 nm ($\varepsilon = 24{,}600$); IR (KBr): 3400 cm^{-1}:

—OH; 2195 cm^{-1}: —CN; 1660 cm^{-1}: doubles liaison; RMN (Acétone d_6); δ = 2·08 ppm méthyles en C-2 et C-6 (6H) s, δ = 3·28 ppm proton en C-4 (1H) signal non résolu; δ = 3·68 ppm éthylène CH_2OH (2H) signal non résolu.

Acétylation de l'Alcool **9**. On dissout l'alcool **9** (25 mg) dans de la pyridine (1 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (1 ml). On laisse reposer toute la nuit. On ajoute quelques gouttes d'eau. On extrait au chlorure de méthylène, sèche sur sulfate de sodium, évapore le solvant au bain marie puis sous vide. On obtient des cristaux incolores (F = 200–204°) que l'on recristallise dans le cyclohexane/Acétone (26 mg; Rdt: 85%); F_K = 205–206°; UV (MeOH): λ_{max} 335 nm (ε = 6100); λ_{max} 215 nm (ε = 27,000); RMN (DMSO d_6, réf. DMSO d_5): δ = 2·02 ppm méthyles en C-2 et C-6, acétate (9H) s, δ = 3·5 ppm proton en C-4 (1H) signal non résolu, δ = 3·96 et 4·05 ppm —CH_2OAc (2H).

Oxydation de l'alcool **9** *par* $NaNO_2$/AcOH. On dissout l'alcool **9** (55 mg) dans l'acide acétique glacial (7 ml). On ajoute par petites portions durant 1 h 30 du nitrite de sodium (900 mg) en maintenant une agitation vigoureuse. On suit la réaction par chromatoplaques analytiques. On dilue ensuite dans de l'eau (13 ml) et on neutralise au bicarbonate de sodium. On extrait trois fois au chlorure de méthylène, on sèche sur sulfate de sodium et on élimine le solvant sous vide sans chauffer.

On obtient un produit impur (50 mg) que l'on recristallise dans le cyclohexane. On recueille l'alcool **10** (15 mg), F_K = 110–112°. (Analyse: $C_{10}H_9N_3O$ (M = 187). Calc: C, 64·16; H, 4·85; N, 22·45. Tr: C, 64·19; H, 4·99; N, 22·40%); UV (MeOH): λ_{max} 289 nm (ε = 2505); λ_{max} 281 nm (ε = 2680); λ 231 nm (ε = 12,900) (épaulement); λ_{max} 212 nm (ε = 24,800); IR (KBr): 3280 cm^{-1}: —OH; 2210 cm^{-1}: —CN; RMN ($CDCl_3$): δ = 2·84 ppm méthyles C-2 et C-6 (6H) s, δ = 5·02 ppm —CH_2OH (2H) s, δ = 5·45 ppm proton —OH signal large.

Remarque. Cette réaction est difficilement reproductible. Il se forme dans la réaction un mélange d'alcool **10**, de lactone **5** et de pyridine **4**. L'alcool pur, cristallisé semble stable, mais dans le brut de réaction se transforme lentement en lactone.

Préparation de la lactone **5** *par action de* CF_3CO_2H *sur l'alcool.* On dissout l'alcool **10** (2·7 mg) dans Meoh (0·2 ml). On ajoute de l'acide trifluoracétique (0·015 ml). On suit la réaction par chromatoplaques analytiques. Après 24 h, on dilue à l'eau, neutralise au bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène et on évapore le solvant au bain marie. On obtient des cristaux incolores (1·6 mg) identifiés à la lactone **5** (F_K, chromatoplaque analytique, UV, IR).

Préparation de la N-*méthyl cinchomeronimide* **12**. On dissout l'imide **6** (100 mg) dans le diméthoxyéthane anhydre (8 ml). On ajoute, en maintenant une agitation, un équivalent d'hydrure de sodium (22·3 mg: dispersion à 50% dans l'huile), puis de l'iodure de méthyle en excès (1 ml). La solution se colore immédiatement en jaune, puis en rouge. On maintient l'agitation pendant 10 mn. On ajoute quelques gouttes de NH_4Cl conc. pour détruire l'excès de NaH. On ajoute de l'eau et on extrait deux fois au chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium, et évapore le solvant au bain marie. On obtient un mélange d'imides **6** et **12** que l'on sépare par chromatographie sur de la silice (3 g). Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (8:2) élue l'imide **12** (50 mg) et le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (7·5:2·5) élue l'imide **6** (15 mg). Imide **12** recristallisé dans cyclohexane: F = 164°. (Analyse: $C_{11}H_9N_3O_2$ (M = 215). Calc: C, 61·39; H, 4·22; N, 19·52. Tr: C, 61·23; H, 4·08; N, 19·70%); UV (MeOH): λ_{max} 294 nm (ε = 3300); λ_{max} 283 nm (ε = 3391); λ_{max} 214 nm (ε = 30,600); RMN ($CDCl_3$): δ = 2·93 ppm et 2·95 ppm méthyles en C-2 et C-6 (6H) 2s, δ = 3·25 ppm méthyle sur azote (3H) s.

Préparation de l'imide **14**. On dissout l'ester **13** (350 mg) dans MeOH (20 ml). On opère à l'abri de l'air. On fait barboter l'ammoniac pendant 20 mn. On filtre le précipité formé, très peu soluble dans les solvants habituels. Par reprécipitation à partir de méthanol, on obtient l'amine **14** (282 mg; Rdt: 87%). F > 340° (semble se décomposer à partir de 290°); UV (MeOH): λ_{max} 300 nm (ε = 5800); λ 236 nm (ε = 11,500) (épaulement); IR (KBr): Large bande d'absorption entre 3000 et 3400 cm^{-1} (NH_2); 2220 cm^{-1}: —CN; 1730 cm^{-1}: C=O; 1670 cm^{-1}: —NH_2.

Préparation de l'imide **6** *par action de* CF_3CO_2H *sur l'imide* **14**. On dissout l'amide **14** (25 mg) dans l'acide trifluoracétique (1·5 ml). On suit la réaction, par chromatoplaques analytiques. Après quatre jours, on dilue à l'eau, une partie de l'amide précipite (9 mg). Le reste est neutralisé au bicarbonate de sodium, extrait au chlorure de méthylène. On sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant au bain marie. On obtient des cristaux incolores (6 mg; Rdt: total 60%) identifié à l'imide **6** (F_K, chromatoplaque analytique, UV, IR).

Préparation de l'ester benzylique **16**. On dissout 5 mMoles d'acide **2** (1·015 g) dans 60 ml d'acétate d'éthyle anhydre. On ajoute un équivalent de triéthylamine (0·7 ml), puis un équivalent de bromure de benzyle (0·6 ml). On chauffe sous reflux dans un bain d'huile et on opère sous azote pendant 48 h environ.

On lave à l'eau deux fois dans une ampoule à décanter, puis avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite. On obtient des cristaux impurs que l'on recristallise dans méthanol/eau (660 mg; Rdt: 45%). F_K = 199°. (Analyse: $C_{17}H_{15}N_3O_2$ (M = 293). Calc: C, 69·61; H, 5·15; N, 14·33. Tr: C, 69·37; H, 5·11; N, 14·39%); UV (MeOH): λ_{max} 335 nm (ε = 6000); IR (KBr): 2200 cm^{-1}: —CN; 1740 cm^{-1}: C=O; 1665 cm^{-1}: doubles liaisons; RMN (Acétone d_6): δ = 2·08 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; δ = 4·17 ppm: proton en C-4 s; δ = 5·23 ppm: méthylène s; δ = 7·37 ppm: protons aromatiques (5H) s large.

Oxydation de l'ester **16** *par* $NaNO_2$ AcOH. On dissout l'ester **16** (500 mg) dans l'acide acétique glacial (50 ml). On ajoute par petites portions durant 12 h du nitrite de sodium (8 g) en maintenant une agitation vigoureuse. On suit la réaction par chromatoplaques analytiques. On dilue ensuite par de l'eau (75 ml) et on neutralise au bicarbonate de sodium. On extrait trois fois au chlorure de méthylène, on sèche sur sulfate de sodium et on élimine le solvant sous vide. On recueille l'ester **15** (425 mg) que l'on purifie sur une colonne chromatographique de silice (13 g). Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (8:2) élue l'ester **15**; F_K = 131°. (Analyse: $C_{17}H_{13}N_3O_2$ (M = 291). Calc: C, 70·09; H, 4·50; N, 14·42. Tr: C, 70·10; H, 4·73; N, 14·59%); UV (MeOH): λ_{max} 298 nm (ε = 4020); λ 233 nm (ε = 13,300) (épaulement); λ_{max} 210 nm (ε = 43,000); IR (KBr): 2220 cm^{-1}: —C≡N; 1735 cm^{-1}: C=O; 3050 cm^{-1}: (AR); RMN ($CDCl_3$): δ = 2·87 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; δ = 5·52 ppm: méthylène s; δ = 7·44 ppm: protons aromatiques signal large.

Préparation de l'ester **17**. On dissout l'ester **15** (1·40 g) dans 300 ml d'éther anhydre. On ajoute rapidement avec une agitation permanente 5 équivalents de méthyl lithium obtenus par action de l'iodure de méthyle (2·2 cc) sur le lithium (470 mg dans 20 ml d'éther anhydre). On opère sous azote et dans un bain de glace. La solution se colore immédiatement en jaune, puis en orange. On hydrolyse de suite par une solution saturée de chlorure d'ammonium jusqu'à l'obtention de deux phases limpides. On extrait la phase aqueuse au chloroforme, on sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant et on chromatographie le mélange des produits obtenus sur une colonne de silice (50 g).

Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (8:2) élue la lactone **18** (18 mg); le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (5:5) élue l'ester **17** (325 mg); l'acétate d'éthyle élue un résidu non identifié. On recristallise l'ester **17** dans méthanol/eau (306 mg; Rdt: 15%); F_K = 173°. (Analyse: $C_{18}H_{17}N_3O_2$ (M = 370). Calc: C, 70·34; H, 5·58; N, 13·67. Tr: C, 70·01; H, 5·54; N, 13·61%); UV (MeOH): λ_{max} 337 nm (ε = 5940); λ_{max} 214 nm (ε = 36,400); IR (KBr): 2200 cm^{-1}: —CN; 1730 cm^{-1}: C=O; 1650 cm^{-1}: doubles liaisons; RMN ($CDCl_3$): δ = 1·74 ppm: méthyle en C-4 (3H) s; δ = 2·09 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; δ = 5·23 ppm: méthylène (2H) s; δ = 7·37 ppm: protons aromatiques (5H) signal large.

On recristallise la lactone **18** dans le cyclohexane (15 mg; Rdt: 1%): F = 108–111°. (Analyse: $C_{12}H_{12}N_2O_2$ (M = 216). Calc: C, 66·65; H, 5·59; N, 12·95. Tr: C, 66·56; H, 5·68; N, 12·57%); UV (MeOH): λ 280 nm (ε = 1935) (épaulement); λ 271 nm (ε = 2280 nm) (épaulement); λ_{max} 238 nm (ε = 11,150); IR (KBr): 2225 cm^{-1}: —CN; 1765 cm^{-1}: γ lactone; RMN ($CDCl_3$): δ = 1·80 ppm: méthyles sur carbone en C-4 (6H) s; δ = 2·86 ppm et 2·91 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) 2s.

Hydrogénolyse de l'ester **17**. On dissout l'ester **17** (266 mg) dans du méthanol (25 ml), on ajoute du palladium sur charbon actif à 10%. On laisse la réaction se dérouler jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'absorption d'hydrogène. On obtient un mélange de deux produits que l'on sépare sur plaque préparative Merck F_{254}, que l'on élue avec un mélange AcOEt C_6H_{12} 1/1. Le produit le moins polaire est identifié à la triméthyl-2,4,6 dicyano-3,5 pyridine **19**. Le produit le plus polaire est l'acide **3** que l'on recristallise dans l'eau acidifié par HCl (125 mg; Rdt: 66%). (Analyse: $C_{11}H_{11}N_3O_2$ (M = 217). Calc: C, 60·82; H, 5·10; N, 19·34. Tr: C, 58·39; H, 5·35; N, 18·85%; Calculé + 1/2 H_2O: C, 58·40; H, 5·30; N, 18·55%); UV (MeOH): λ_{max} 337 nm (ε = 4950); λ_{max} 216 nm (ε = 21,400); IR (KBr): 2210 cm^{-1}: —CN; 1710 cm^{-1}: >C=O; 1650 cm^{-1}: doubles liaisons; RMN (D_2O): δ = 1·49 ppm: méthyle en C-4 (3H) s; δ = 2·08 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s.

Pyrolyse de l'acide **3**. On chauffe l'acide **3** (60 mg) à 250° pendant 5 mn, sous azote dans un tube à essai. Après refroidissement, on dissout le produit dans de l'acétone. On évapore le solvant et on chromatographie le mélange des produits de pyrolyse sur de la silice (4 g). Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (9:1) élue la pyridine **19** (8 mg; 21%); le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (9:7) élue l'imide **20** (14 mg; 23%); le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (1:9) élue l'amide **21** (18 mg; 35%).

Pyridine **19**. Identifiée à un produit de référence[4] obtenu par une synthèse de Hantzsch entre deux équivalents de β-amino crotonitrile et un équivalent d'acétaldéhyde suivie d'une oxydation au nitrite de sodium (F_K. chromatoplaque analytique, RMN).

Imide **20**. F_K = 287–290° (recristallisation dans méthanol/eau). (Analyse: $C_{11}H_{11}N_3O_2$ (M = 217). Calc: C, 60·82; H, 5·10. Tr: C, 60·71; H, 5·43%); SM M^+ = 217 m/e = 202 (85%): (M—CH_3); m/e = 189 (20%): (M—CO); m/e = 161 (15%): (M—CO—CO); m/e = 146 (100%): (M—CO—CONH) ou (167—CH_3); m/e = 145 (45%); m/e = 132 (20%); m/e = 131 (25%): (146—CH_3); m/e = 104 (10%): (131—HCN); m/e = 90 (20%): (131—CH_3CN); m/e = 77 (20%): (104—HCN); m/e = 63 (20%): (104—CH_3CN).

Amide **21**. F_K = 192–193°. (Analyse: $C_{10}H_{11}N_3O$ (M = 189). Calc: C, 63·48; H, 5·86; N, 22·21; Tr: C, 63·14; H, 5·80; N, 21·28%); UV (MeOH): λ_{max} 280 nm (ε = 2750); λ_{max} 274 nm (ε = 2850); λ 228 nm (ε = 11,300) (épaulement); IR (KBr): 3380 cm^{-1} et 3170 cm^{-1}: —NH_2; 2220 cm^{-1}: —CN; 1675 cm^{-1}: C=O; RMN (Acétone d_6): δ = 2·55 ppm, 2·61 ppm et 2·73 ppm (9H) méthyles en C-2, C-4 et C-6: 3s; SM M^+ = 189 m/e = 174 (10%): (M—CH_3); m/e = 173 (100%): (M—NH_2); m/e = 172 (65%): (M—NH_3); m/e = 171 (10%); m/e = 146 (15%); m/e = 145 (80%): (M—NH_2—CO); m/e = 143 (10%); m/e = 118 (10%): (M—NH_2—CO—HCN); m/e = 104 (15%): (M—NH_2—CO—CH_3CN); m/e = 77 (15%): (118—CH_3CN).

Décomposition de l'acide **3** *sous reflux dans l'acide acétique.* On chauffe sous reflux dans AcOH l'acide **3** (40 mg) pendant 30 mn. On opère sous azote. On élimine l'acide acétique par une distillation sous pression réduite. On sépare les produits de pyrolyse sur de la silice (1·5 g). Le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (9:1) élue la pyridine **19** (2 mg; 8%); le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (7:3) élue l'imide **20** (23 mg; 55%); le mélange éther de pétrole, acétate d'éthyle (4:6) élue l'amide **21** (traces).

Action de l'oxychlorure de phosphore sur l'amide **21**. On dissout l'amide **21** (5 mg) dans $POCl_3$ (2 ml) fraichement distillé. On chauffe sous reflux pendant 18 h. On laisse refroidir la solution, puis on hydrolyse prudemment. On neutralise la solution avec du bicarbonate de soude jusqu'à pH 7–8. On sèche sur sulfate de sodium. On extrait au chloroforme. On évapore le solvant et on obtient 3 mg de produit (F_K = 118–123°) que l'on identifie à la pyridine **19** (R_f et IR).

BIBLIOGRAPHIE

[1] J. F. Biellmanann et H. J. Callot, *Chem. Comm.* 140 (1969) et publication précédente

[2] D. Hofmann, E. M. Kosower et K. Wallenfels, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3314 (1961)

[3] E. V. Meyer, *Chem. Zentralblatt* **II**, 593 (1908); *J. Prakt. Chem.* **78**, 508 (1908)

[4] B. Loev et K. M. Snader, *J. Org. Chem.* **30**, 1914 (1965); E. V. Meyer, *J. Prakt. Chem.* (2) **98**, 497 (1908)

[5] R. Lukès et J. Kuthan, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **26**, 1422 (1961)

[6] D. Y. Curtin et L. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 637 (1967)

[7] C. K. Sauers, *J. Org. Chem.* **34**, 2275 (1969)

[8] A. M. Magid, Ch. R. Grayson et D. R. Cowsar, *Tetrahedron Letters* 4877 (1968); J. C. Sheehan et J. W. Frankenfeld, *J. Org. Chem.* **27**, 628 (1962)

[9] K. A. Schellenberg et F. H. Westheimer, *Ibid.* **30**, 1859 (1965); E. A. Braude, J. Hannah et R. Linstead, *J. Chem. Soc.* 3257 (1960); O. Mumm et J. Diederichsen, *Liebigs Ann.* **538**, 209 (1939); R. W. Huffmann et T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6243 (1967)

[10] S. W. Benson et R. Shaw, *Trans. Faraday Soc.* **63**, 985 (1967)

[11] E. Klingsberg, *Pyridine and Its derivatives* Vol. 1, p. 79. de A. Weissberger, *The Chemistry of Heterocyclic compounds.* New York (1961)

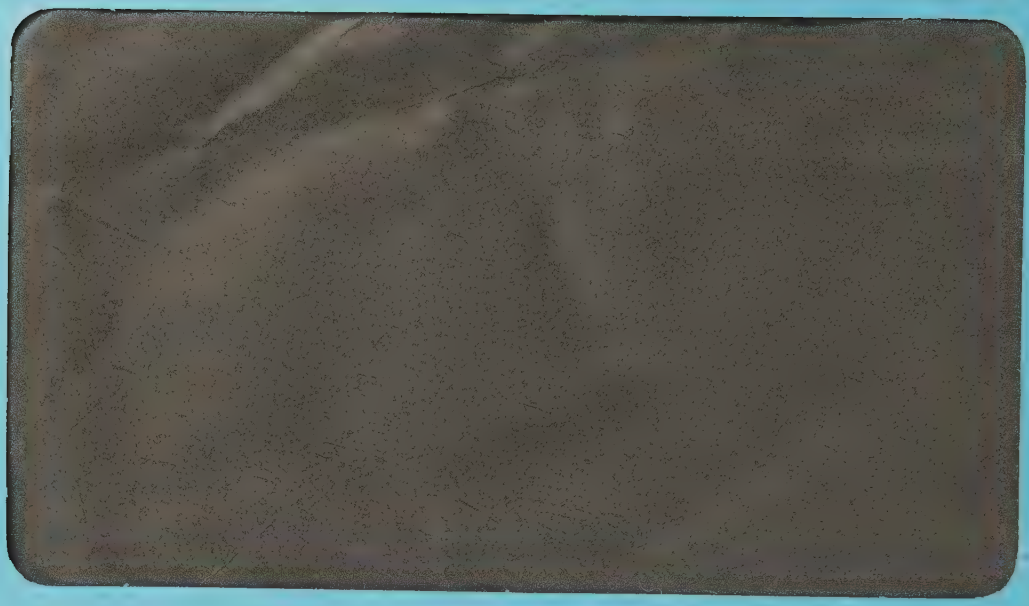
[12] S. Hoogewerff et W. A. Van Dorp, *Ber Dtsch. Chem. Ges.* **13**, 61 (1880); P. Haake et J. Mantecon, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5230 (1964)

[13] A. Allerhand et P. R. V. Schleyer, *Ibid.* **85**, 866 (1963)

[14] Th. Posner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **30**, 1696 (1897); S. Hoogewerff et W. A. Van Dorp, *Rec. Trav. Chim.* **11**, 91 (1892); S. Fallab et H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta* **34**, 488 (1951).

Reprinted from

PERGAMON PRESS
OXFORD NEW YORK LONDON PARIS



Tetrahedron. Vol. 27, pp. 1789 to 1798. Pergamon Press 1971. Printed in Great Britain

RÉACTIONS DE L'ACIDE DIMÉTHYL-2,6 DIACÉTYL-3,5 DIHYDRO-1,4 PYRIDINE ET D'UN ANALOGUE*

J. F. BIELLMANN et M. P. GOELDNER

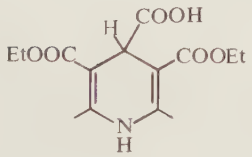
Laboratoire associé au CNRS, Institut de Chimie, 1 rue B. Pascal, 67-Strasbourg, France

(*Received in France* 17 *August* 1970; *Received in the UK for publication* 14 *January* 1971)

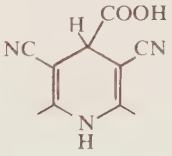
Résumé—L'acide **3**, synthétisé selon la méthode de Hantzsch, donne par pyrolyse la lactone **5** avec perte d'un acétyle, et le pyrrole **6**. La synthèse de ces produits a été effectuée. On suppose qu'un mécanisme analogue à celui postulé pour l'acide analogue dicarboéthoxy-3,5 **1** conduit au pyrrole **6**. Un exemple de décarboxylation d'un système voisin dans la série de la quinoléïne a été étudié; l'acide **13** subit la décarboxylation attendue pour un acide β,γ-éthylénique.

Abstract—Pyrolysis of acid **3**, prepared by the Hantzsch's reaction, gave the lactone **5** with the loss of one acetyl group and the pyrrole **6**. Both **5** and **6** were synthesised. Formation of **6** is explained by a mechanism analogous to that proposed for transformation of the corresponding dicarboethoxy-3,5 acid **1**. The proposed mechanism for lactone **5** involves protonation at C-3, followed by a cleavage reaction to give a mixed anhydride. This anhydride reacts with the keto group to give an enol lactone (f), which on prototropy is converted to lactone **5**. Acid **3** in the presence of acetic anhydride gives a similar lactonisation reaction. It was also shown that a related acid in the quinoline series, **13**, undergoes the decarboxylation expected for a β,γ-unsaturated acid.

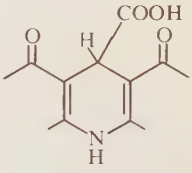
NOUS avons décrit dans les publications précédentes[1] les transformations que subissent les acides **1**, **2** et leurs dérivés lors de la pyrolyse ou du chauffage dans des solvants. Nous présentons maintenant les transformations que subit l'acide **3**, correspondant aux acides **1** et **2** dont les fonctions en C-3 et C-5 ont été remplacées par des groupes acétyles:



1



2



3

Nous avons également vérifié qu'un acide, dans la série de la dihydroquinoléine, **13**, dont la pyrolyse avait été décrite antérieurement,[2] subit bien la décarboxylation des acides β,γ-insaturés et non les transformations trouvées pour l'acide **1**.

Synthèse de l'acide **3**

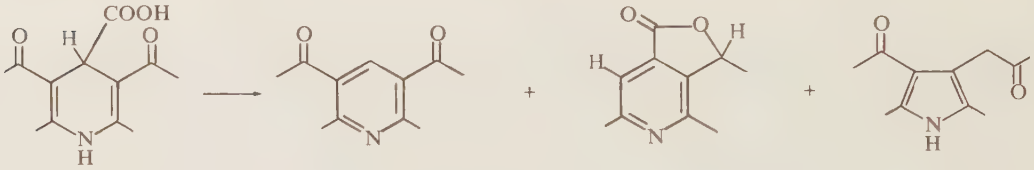
La synthèse de cet acide **3** selon Hantzsch présente plusieurs difficultés. En effet, le

* Le présent mémoire a fait l'objet d'une publication préliminaire: J. F. Biellmann, R. J. Highet et M. P. Goeldner, *Chem. Comm.* 295 (1970)

mode opératoire habituel ne donne pas de produit cristallisé comme dans le cas des acides préparés précédemment. Différents essais de synthèse de l'ester benzylique de l'acide **3** par condensation entre l'acétyl-acétone-imine et le glyoxylate de benzyle (préparé par oxydation du bromoacétate de benzyle par le DMSO[3] ou par coupure du tartrate de benzyle par le tétracétate de plomb) n'ont donné que de très faibles rendements. L'emploi d'éthanol comme solvant dans la condensation du glyoxylate avec l'acétyl-acétone-imine, au lieu de l'eau utilisée pour la synthèse des acides **1** et **2**, nous a permis de tourner la difficulté. Après évaporation du solvant sous vide, on isole l'acide **3** par chromatographie avec un rendement acceptable. Ses propriétés spectroscopiques et sa déshydrogénation en diacétyl-lutidine **4** confirment sa structure.

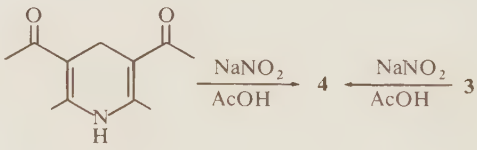
Pyrolyse de l'acide **3**

L'acide **3** est chauffé à 240° pendant 5 mn sous azote. On obtient un mélange de trois produits : la pyridine **4** (traces), la lactone **5** (88%) et le pyrrole **6** (8%).



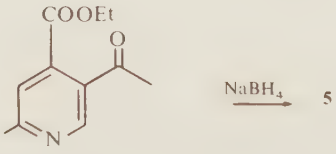
3 **4** **5** **6**

La pyridine **4** est identique à un échantillon[4] obtenu par oxydation des dihydropyridines **7**[5] et **3**.



7

La structure de la lactone **5** est en accord avec ses données spectroscopiques. Une synthèse, réalisée par réduction au borohydrure de sodium du dérivé pyridinique **8**,[6] confirme la structure.



8

Le pyrrole **6** est identique à un échantillon synthétique obtenu par action de la diazoacétone sur le pyrrole **9** en présence de poudre de cuivre.[7]

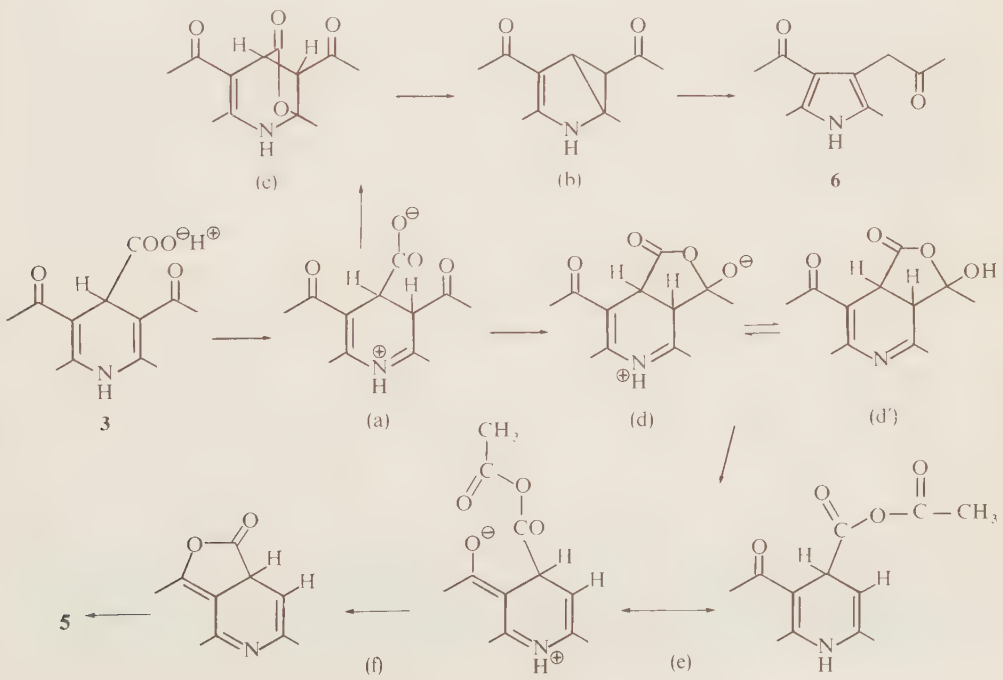
9 6

La décomposition de l'acide **3** à des températures plus basses et sous reflux dans quelques solvants, ne conduit pas à la formation de nouveaux produits. Nous résumons ces résultats dans le tableau suivant :

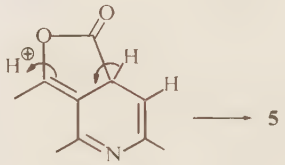
Solvants	Durée	Tempér.	Produits obtenus 4	5	6
Sans solvant	15 mn	150°	traces	82%	7%
	5 mn	240°	traces	88%	8%
Diglyme	1 h 30	165°	7%	37%	43%
DMF	16 h	155°	traces	63%	25%
Ethylène glycol	1 h	150–160°	8·5%	78%	—
Ac. butyrique	8 h	165°	3·5%	78%	—

On remarque l'absence de dérivé pyrrolique dans les décompositions en milieu protique (voir tableau). Au cours des réactions de pyrolyse, la formation d'acide acétique a été décelée par son odeur ; elle a été confirmée par la préparation de l'acétate de p. bromophénacyle cristallisé.[9] Par dosage acidimétrique, on peut montrer qu'une mole d'acide acétique se forme par mole de lactone (à 10% près).

Proposition de mécanisme de la pyrolyse de l'acide **3**



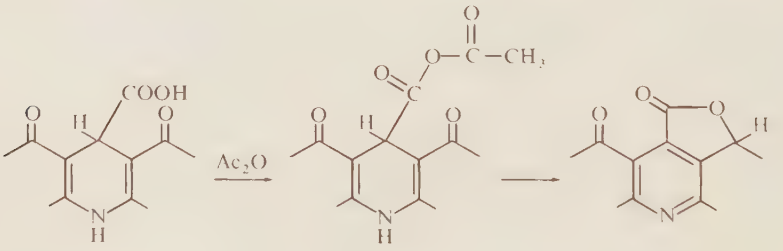
Dans une première étape, l'acide en C-4 peut protoner le système ènamine en C-3 pour donner le zwitterion (a). Cet intermédiaire (a) peut évoluer d'une part vers le pyrrole **6**, en passant par un intermédiaire cyclopropanique (c) (1b). D'autre part, par addition du carboxylate sur la fonction cétone qui a retrouvé ses propriétés électrophiles par suite de l'addition d'un proton en C-3, on peut obtenir l'intermédiaire (d), vraisemblablement en équilibre avec (d'). Par une réaction analogue à la coupure de β-dicétones, on obtiendrait alors l'anhydride mixte (e). L'oxygène de la fonction cétone, étant rendu plus nucléophile par conjugaison avec le doublet libre de l'azote, peut ainsi conduire à la formation de la lactone d'énol (f), avec libération d'acide acétique. Cette lactone d'énol (f) par protonation donnerait la lactone **5**. Le passage de β,γ-buténolides en leurs isomères α,β-éthyléniques est connu.[8] De plus, cette transformation est favorisée dans ce cas par le gain de l'énergie de résonance du cycle pyridinique.



(f)

Le pyrrole **6** présent lors des décompositions en milieu peu polaire, disparaît lorsqu'on opère dans l'éthylène-glycol ou l'acide butyrique, au profit de la lactone **5**. Il est probable que les solvants polaires favorisent l'existence du zwitterion (a) qui évolue alors vers (d) pour donner la lactone **5** avec élimination d'acide acétique, alors que dans les solvants peu polaires, la formation de la lactone (b) à partir du zwitterion (a) est rapide puisqu'elle revient à faire disparaître deux charges.

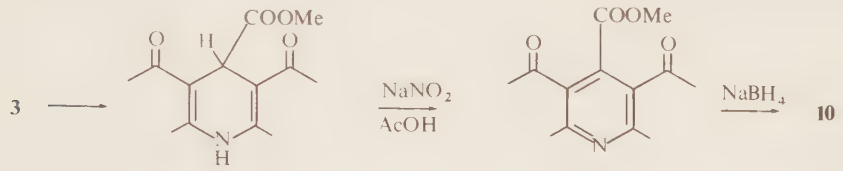
Le passage de l'anhydride mixte (e) à la lactone **5** nous a semblé susceptible d'être vérifié. La possibilité de produire l'anhydride mixte (g) par action d'anhydride acétique sur l'acide **3**, devrait conduire à la céto-lactone **10** suivant le mécanisme proposé. Effectivement, la suspension jaune de l'acide **3** dans l'anhydride acétique se décolore rapidement à température ordinaire et on isole la céto-lactone **10** attendue avec un rendement de 80%. La structure de ce composé a été prouvée en partant de



3 (g) **10**

l'ester méthylique **11**. Cette dihydropyridine est oxydée en ester pyridinique **12** que l'on transforme par réduction avec le borohydrure de sodium (1 mole d'ester pour 3 mole de BH_4Na) en lactone **10**. La grande rapidité de cette transformation explique

que dans la décomposition de l'acide **3**, nous n'ayons pas pu mettre en évidence l'intermédiaire (e). Les essais d'hydrolyse de l'anhydride mixte (e) par réaction avec le solvant (dans nos essais : éthylène-glycol) avant la formation de l'intermédiaire (f) ont échoué ; la réaction intramoléculaire est, comme attendu, beaucoup plus rapide que la réaction intermoléculaire.

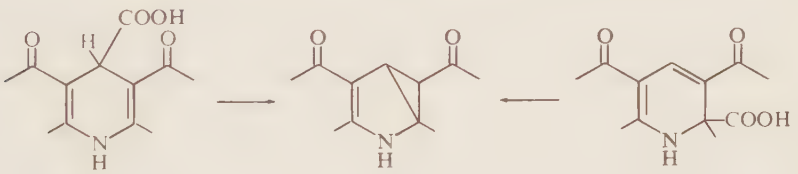


11 **12**

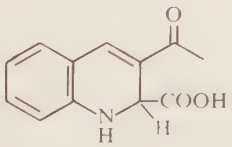
On peut proposer pour la dernière étape (f) → **5** deux mécanismes : la protonation (Fig 7) ou le transfert d'un ion hydrure. Nous avons préparé l'acide **3** deutérié en C-4 en partant d'acide glyoxylique ^{2}H-2, et l'avons traité par l'anhydride acétique à température ordinaire. La lactone **10** est deutériée à moins de 5%. Nous avons vérifié que cette lactone **10** n'échange pas l'hydrogène lactonique par traitement avec le mélange anhydride acétique-AcOD. Ceci exclut un transfert direct de l'hydrogène de la position C-4 à la position lactonique, donc un transfert d'ion hydrure.

Décomposition thermique de l'acide **13**

Notre attention a été retenue par l'acide **13**, contenant un système assimilable à une dihydro-1,2 pyridine avec une fonction acide en C-2. Ce système pourrait réagir comme les acides **1** et **3** qui conduisent à des pyrroles.[1] Nous avons synthétisé l'acide



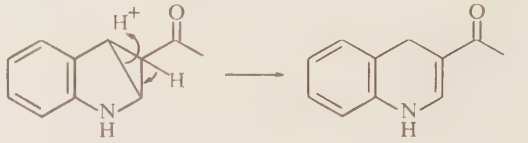
3 (c)



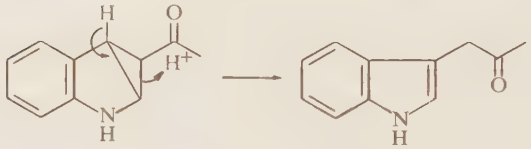
13

13 selon la méthode décrite.[10] La structure définitive de cet acide a été établie par la suite.[2] Ces mêmes auteurs ont étudié la pyrolyse de cet acide qui conduit aux produits **14** et **15**. Pour cette transformation, le mécanisme cyclique à six centres pour la décarboxylation d'un acide α,β-insaturé donnant le composé **14** a été suggéré pour la première fois.[2] La formation d'autres produits n'étant pas exclue, nous espérions

isoler l'indole **17** qui serait le produit correspondant à la transformation observée pour l'acide **1**. On pourrait interpréter la formation des produits par un mécanisme identique à celui proposé pour l'acide **1**. L'intermédiaire serait alors le composé cyclopropanique (h). Un sens de l'ouverture de ce cyclopropane conduirait au composé **14**. L'autre sens donnerait l'indolyl-acétone **17**, que nous avons cherché à mettre en évidence.

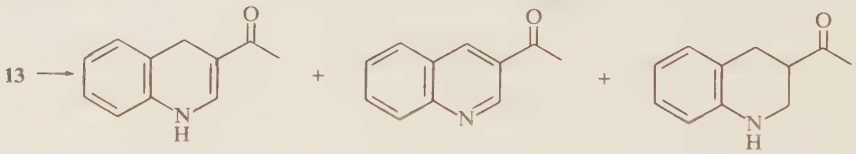


14



(h) **17**

La pyrolyse à sec à 240° sous azote de l'acide **13** permet d'isoler trois produits, dont les produits **14** et **15** sont déjà connus,[2] à côté de produits polaires fortement colorés. Nous avons identifié le troisième produit à l'acétyl-3 tétrahydroquinoléïne **16** (instable à l'air), que nous avons synthétisée par réduction catalytique de l'acétyl-3 quinoléïne **15**.



14 (8%) **15** (36%) **16** (13%)

En opérant dans divers solvants sous reflux, on isole les mêmes produits que lors de la pyrolyse. Nous n'avons pas trouvé de trace d'indole **17** provenant de l'ouverture de l'intermédiaire bicyclique (h). Nous avons préparé cet indole **17** par action de la diazo-acétone sur l'indole en présence de poudre de cuivre.[11] On isole ainsi l'indole **17**, sans trace de la dihydro-1,4 quinoléïne **14**. Dans ces conditions de réaction, on admet que le "carbène" n'effectue que des réactions d'addition sur doubles liaisons et non

Pyrolyse sous reflux dans divers solvants:

Solvant	Température	Durée	16	15	14
Diglyme	160°	25 h	traces	43%	8%
DMF	150°	24 h	traces	32%	10%
Acid butyrique	162°	24 h	3%	65%	3%

pas d'insertion sur les liaisons C H et on s'attend à passer par l'intermédiaire cyclopropanique (h) qui évolue entièrement vers l'indole et non pas vers la dihydro-1,4 quinoléïne **14**.

Nous avons également vérifié que l'indolyl-acétone **17** n'est pas entièrement détruite dans les conditions de décomposition de l'acide **13**, nous échappant ainsi.

Il est donc certain que l'acide **13** réagit comme un acide α,β-éthylénique, à la différence des acides en série dihydro-1,4 pyridine où d'autres réactions prennent le pas.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

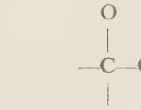
Indications générales, voir.[1] Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été faites sur des chromatoplaques de gel de silice Merck SF_{254}. Les solvants d'élution sont des mélanges de cyclohexane et EtOAc. Les produits sont révélés par fluorescence UV et par traitement à la vapeur d'iode.

Synthèse de l'acide **3**. On ajoute 0·75 équivalent d'une solution d'acide glyoxylique (11·9 g à 80%), dans EtOH (150 ml), à un équivalent d'acétylacétone-imine (16·32 g). On agite jusqu'à obtention d'une coloration rouge (30 mn). Après filtration d'un dépôt visqueux, on acidifie la solution à pH = 3 par de l'acide chlorhydrique concentré. On évapore le solvant sous vide et dissout le résidu dans le mélange EtOAc–MeOH (7:3). Les produits fortement colorés et insolubles sont séparés par décantation. Le résidu obtenu après évaporation de la solution est redissous dans le minimum de MeOH et on chromatographie le mélange obtenu sur silice (200 g : la colonne est préparée avec de EtOAc). On fait passer environ 61 EtOAc. On rassemble les fractions colorées en jaune, on les concentre et l'acide cristallise à 0°. On obtient 5·82 g de cristaux jaunes (Rdt. 30%; F = 200°; Point de fusion instantanée: décomposition à partir de 150–160°). (Calc. $C_{12}H_{15}O_4N$; C, 60·75; H, 6·37; N, 5·90; Tr: C, 60·8; H, 6·45; N, 6·0%). UV (MeOH): λ_{max} 370 nm: (ε = 7800); λ_{max} 253 nm: (ε = 14.200); IR (KBr): 3310 cm^{-1}: ν (NH); 1715 cm^{-1}: ν (C=O) acide; 1695 cm^{-1}: ν (C=O) cétones; RMN (DMSO d_6, réf. DMSO d_5): δ = 2·22 ppm (6H) et 2·25 ppm (6H) 2s; méthyles C-2 et C-6; méthyle sur cétone; δ = 4·60 ppm; s (1H) proton en C-4.

Pyrolyse de l'acide **3**. On chauffe pendant 5 mn l'acide **3** (1·5 g) sous azote à 240° dans un tube à essai. On sent une forte odeur AcOH. On obtient un mélange de trois produits que l'on chromatographie sur de la silice (60 g). Le mélange éther de pétrole, EtOAc (7:3) élue la pyridine **4** (5 mg); le mélange éther de pétrole, EtOAc (6:4) élue la lactone **5** (1 g, Rdt 88%); le mélange éther de pétrole, EtOAc (1:1) élue le pyrrole **6** (100 mg, Rdt 8%).

Diacétyl-3,5 diméthyl-2,6 pyridine **4**. F = 74–75° (après sublimation). Identifié à un échantillon de référence.[4] (F, R_F en CCM, RMN). RMN ($CDCl_3$): δ = 2·61 ppm: méthyles sur cétone (6H) s; δ = 2·73 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; δ = 8·18 ppm: proton en C-4 s.

Oxo-1 triméthyl-3,4,6[3.4]furo[3.4-c]pyridine **5**. F = 61, 5–63° (après sublimation). (Calc. $C_{10}H_{11}NO_2$: C, 67·78; H, 6·26; N, 7·90; Tr: C, 67·8; H, 6·2; N, 7·9%). UV (MeOH): λ_{max} 288 nm: (ε = 4600); IR (KBr): ν (C=O) 1770 cm^{-1}; RMN ($CDCl_3$): δ = 1·68 ppm (3H) d, J = 6·5 Hz et δ = 5·61 ppm q (1H) groupe



en C-3; δ = 2·62 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s, large; δ = 7·33 ppm: proton en C-5 s.

SM: M^+ = 177; *m/e* = 162 (55%); *m/e* = 134 (100%); *m/e* = 106 (40%); *m/e* = 92 (20%); *m/e* = 65 (25%); *m/e* = 63 (25%).

Diméthyl-2,5 acétyl-3 acetonyl-4 pyrrole **6**. F = 140–140·5° (recristallisé dans AcOEt); (Calc. $C_{11}H_{15}NO_2$ (M = 193): C, 68·37; H, 7·82; N, 7·25; Tr: C, 68·5; H, 7·75; N, 7·1%). UV (MeOH): λ_{max} 291 nm: (ε = 4800); λ_{max} 252 nm: (ε = 8800); IR (KBr): 3190 cm^{-1}: NH; 1720 cm^{-1}: C=O (—CH_2COCH_3); 1590 cm^{-1}: C=O; RMN ($CDCl_3$): δ = 2·02 ppm (3H) s; 2·22 ppm (3H) s; 2·32 ppm (3H) s; 2·40 ppm (3H) s: méthyles en C-2 et C-6, méthyles sur cétones; δ = 3·70 ppm: méthylène en C-2 (2H) s; δ = 9·40 ppm: proton sur azote, signal large 1H.

Synthèse de l'ester méthylique **11**. On ajoute un excès d'une solution éthérée de CH_2N_2 à une solution de l'acide **3** (158 mg) dans MeOH (6 ml). On évapore le solvant sous vide et recristallise l'ester dans EtOAc puis dans l'éther. On obtient 80 mg de cristaux jaunes (Rdt 48%). F = 157·5°–159°. (Calc. $C_{13}H_{19}NO_4$ (M = 251): C, 62·14; H, 6·82; N, 5·57; Tr: C, 62·1; H, 6·75; N, 5·7%). UV (MeOH) λ_{max} 366 nm: (ε = 7500);

λ_{max} 250 nm: (ε = 15,500); RMN ($CDCl_3$): δ = 2·30 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; δ = 2·37 ppm: méthyles sur cétones (6H) 1s; δ = 3·62 ppm: méthoxy (3H) s; δ = 4·83 ppm: proton en C-4 (1H) s; δ = 6·71 ppm: proton sur azote (1H) signal large.

Oxydation de l'acide **3** *par* $NaNO_2$ *dans* AcOH. A l'acide **3** (100 mg) dissous dans de l'acide acétique glacial (5 ml), on ajoute en agitant en 1 h du $NaNO_2$ (200 mg). Après 1·5 h environ, l'acide de départ a disparu, et on ajoute de l'eau (20 ml), neutralise par du $NaHCO_3$, extrait le produit par du CH_2Cl_2 et sèche sur Na_2SO_4. Après évaporation du solvant sous vide, on recueille 57 mg de la pyridine **4** (Rdt 70%). F (après sublimation) = 73–74° ($F_{litt.}$[4] = 73–74°).

Oxydation de la dihydropyridine **7** *par* $NaNO_2$ *dans* AcOH. On dissout dans de l'acide acétique glacial (8 ml) la dihydropyridine **7** (330 mg).[5] On ajoute pendant 0·5 h le $NaNO_2$ (600 mg) en maintenant une agitation. On opère comme précédemment et on recueille la pyridine **4** (224 mg; Rdt 68%). F (après sublimation) = 74–75°.

Synthèse de la diméthyl-2,6 acétyl-3, carboéthoxy-4 pyridine **8**. La synthèse s'effectue par condensation entre un équivalent d'acétylacétone-imine et d'acétylpyruvate d'éthyle selon le mode opératoire décrit.[6] RMN ($CDCl_3$): δ = 1·37 ppm et 4·34 ppm: éthyle de l'ester. δ = 2·47 ppm (3H) s; 2·52 ppm (3H) s: méthyles en C-2 et C-6, acétyle, 3s; 2·57 ppm (3H) s; 7·45 ppm: proton en C-5 (1H) s.

Action du $NaBH_4$ *sur la pyridine* **8**. A la pyridine **8** (233 mg) dissoute dans de EtOH (10 ml), on ajoute du $NaBH_4$ (40 mg). Après 40 mn (fin de réaction) on ajoute de l'eau, extrait au $CHCl_3$ et sèche sur Na_2SO_4. On obtient un mélange de deux produits majeurs qui sont séparés sur de la silice (9 g). Le mélange éther de pétrole, EtOAc (6:4) élue un produit (130 mg; Rdt 70%) identifié à la lactone **5**. F = 59° (même Rf, IR et RMN superposables).

Dosage de l'acide acétique dégagé au cours de la pyrolyse. On chauffe l'acide **3** (225 mg = 0·95 mM) à 175° pendant 15 mn dans un tube à essai muni de deux barboteurs contenant en tout 20·00 ml de soude N/10. L'acide acétique formé est entraîné par un courant d'azote maintenu durant 3h après la réaction. On dose l'excès de soude par HCl N/10 (trouvé: 12·17 ml), en présence de phénolphtaléine. Dans cette expérience, le rendement de la lactone **5** est de 90%; alors que celui en acide acétique dégagé est de 82%, soit de 92% par rapport à la lactone.

Formation du dérivé cristallisé de l'acide acétique. Suivant la manière habituelle,[9] on forme l'ester du *p*-bromophénacyle. L'ester obtenu est identique à un échantillon préparé à partir d'acide acétique. F = 82–83° (Litt.:[9] 85°) $F_{mel.}$ = 83–84°.

Synthèse du pyrrole **9**. Par condensation du bromacétone (1 éq.) avec l'anion dérivant de l'acétyl acétone, on obtient le triacétyl-1,1,2 éthane qui par action de l'ammoniac conduit au pyrrole **9**.[7] RMN ($CDCl_3$): δ = 2·18 ppm: méthyle sur cétone (3H) s; δ = 2·37 ppm: méthyle en C-6 (3H) s; δ = 2·48 ppm: méthyle en C-2 (3H) s; δ = 6·15 ppm: proton en C-4 (1H) m; δ = 9·78 ppm: proton sur azote (1H) signal large.

Action de la diazoacétone sur le pyrrole **9**. On ajoute de la poudre de cuivre (25 mg) à une suspension de pyrrole **9** (310 mg) dans du cyclohexane (1·5 ml). On chauffe lentement jusqu'à dissolution du pyrrole et reflux. A l'abri de l'humidité de l'air et avec agitation vigoureuse, on ajoute pendant 15 mn par une seringue la diazoacétone (190 mg). La réaction est violente et rapide. Après refroidissement on ajoute du C_6H_6 pour rendre la solution homogène, filtre le cuivre, élimine le solvant et chromatographie le mélange sur de la silice (10 g). Le mélange EtOAc, hexane (1:1) élue un produit (22 mg; Rdt 5%) que l'on identifie au pyrrole **6** (même Rf, Ir superposables). F = 138–140° ($F_{mel.}$ = 139–140°).

Action de l'anhydride acétique sur l'acide **3**. On ajoute 2 ml d'anhydride acétique à l'acide **3** (237 mg); après 2h d'agitation à température ordinaire, l'acide se dissout et on maintient l'agitation pendant 3h. Après hydrolyse (24h), on extrait au $CHCl_3$, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant. On obtient 186 mg de la lactone **10** (Rdt 85%). F = 102–103° (après sublimation). (Calc. $C_{12}H_{13}NO_3$ (M = 219): C, 65·74; H, 5·98; N, 6·39; Tr: C, 65·7; H, 6·1; N, 6·4%). UV (MeOH): λ_{max} 292 nm: (ε = 4500); IR (KBr): 1760 cm^{-1}: C=O lactone; 1690 cm^{-1}: cétone; RMN ($CDCl_3$): δ = 2·53 ppm: méthyle sur cétone (3H) s; δ = 2·61 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s; δ = 5·63 ppm (1H) q et 1·69 ppm (3H) d: groupe —CH—CH_3 (J = 6·5 Hz).

Synthèse de l'ester **12**. A une solution de l'ester **11** (1·24 g) dans l'acide acétique glacial (10 ml), on ajoute par petites portions durant 1h 30 du $NaNO_2$ (5 g) en maintenant une agitation vigoureuse. A la fin de la réaction suivie par CCM, on dilue par de l'eau (50 ml) et neutralise au $NaHCO_3$. On extrait deux fois au $CHCl_3$, sèche sur Na_2SO_4 et élimine le solvant sous vide. Le produit est chromatographié sur silice (30 g). Le mélange hexane, EtOAc (6:4) élue l'ester **12**, qui est cristallisé dans le pentane (1·125 g; Rdt 91%). F = 46–47°; (Calc. $C_{13}H_{15}NO_4$ (M = 249): C, 62·64; H, 6·07; N, 5·62; Tr: C, 62·7; H, 5·9; N, 5·9%).

UV (MeOH) λ_{max} 290 nm (ε = 2100); IR (KBr): 1720 cm^{-1}: C=O ester; 1700 cm^{-1}: C=O cétone; RMN ($CDCl_3$): δ = 2·52 ppm et 2·53 ppm: méthyles en C-2 et C-6 (6H) s et méthyles sur cétones (6H) s; δ = 3·85 ppm: méthoxy (3H) s.

Réduction de l'ester **12** *par* $NaBH_4$. A une solution d'ester **12** (124·5 mg) dans de EtOH (10 ml) on ajoute du $NaBH_4$ (48 mg). Après 15 mn on ajoute de l'eau, extrait au $CHCl_3$ et sèche sur Na_2SO_4. On chromatographie le produit (96 mg) sur silice (3 g). Le mélange hexane, EtOAc (6:4) élue la lactone **10** (68 mg, Rdt 62%). F = 97–101°, $F_{mel.}$ = 98·5–101·5° (Rf, IR superposables).

Preparation de CDO—CO_2H. L'acide glyoxylique deutérié a été préparé selon une méthode décrite[12] à partir d'acide oxalique (20 mmol) en opérant avec D_2O et DCl. La solution d'acide glyoxylique obtenue est réduite par évaporation sous vide à mi-volume, on ajoute de EtOH et on concentre à nouveau; cette opération est répétée trois fois, on filtre les sels insolubles dans EtOH.

Synthèse de l'acide **3** *deutérié en* C-4. La solution d'acide glyoxylique deutérié dans EtOH obtenue précédemment (5 ml) est ajoutée à l'acétylacétone-imine (1 g).

Pour la suite, on opère de la même manière que pour la synthèse de l'acide **3**. On obtient 90 mg de produit que l'on recristallise dans EtOAc. HC–4 ⩾ 95% D (mesuré par RMN).

Action de l'anhydride acétique sur l'acide **3** *deutérié en* C-4. On opère comme pour l'acide **3** non deutérié (60 mg). On sublime la lactone **10** (33 mg). Le degré de deutériation de la lactone **10** est déterminé par RMN et par spectrométrie de masse (voir partie théorique).

Pyrolyse de l'acide **13**. On chauffe l'acide **13** (2 g) à 200° pendant 5 mn sous azote. Après refroidissement, on dissout le produit dans un minimum de MeOH et on chromatographie le mélange des produits sur silice (120 g). Le mélange éther de pétrole, EtOAc (9:1) élue l'acétyl-3 tétrahydroquinoléine **16**; le mélange éther de pétrole, EtOAc (8:2 à 7:3) élue l'acétyl-3 quinoléine **15**; le mélange éther de pétrole, EtOAc (5:5) élue l'acétyl-3 dihydro1,4 quinoléine **14**. On rechromatographie les fractions intermédiaires.

Acetyl-3 tétrahydro quinoléïne **16** 200 mg (13%). RMN: δ = 2·21 ppm: acétyle (3H) s; δ = 2·80 ppm à 4·20 ppm: protons C-2, C-3, C-4 (5H) m; δ = 6·35 à 7·20 ppm: protons aromatiques (4H) m. Ce produit se décompose rapidement; nous n'avons pu obtenir de bons résultats analytiques.

Acetyl-3 quinoléïne **15** 630 mg (36%). F = 100–101° Recristallisation dans l'eau puis dans le cyclohexane. Calc. $C_{11}H_9NO$ (M = 171): C, 77·17; H, 5·30; N, 8·18; Tr: C, 77·0; H, 5·2; N, 8·2%). RMN: δ = 2·75 ppm: acétyle (3H) s; δ = 9·45 ppm: proton en C-2 (1H) s, J = 2·5 Hz; δ = 8·70 ppm; proton C-4 (1H) d; δ = 7·57 à 8·33 ppm: protons aromatiques (4H) m.

Acétyl-3 dihydro-1,4 quinoléïne **14** 135 mg (8·5%). F = 185–186° Recristallisation dans éthanol–eau. UV: λ_{max} 352 nm: (ε = 25,600); RMN: δ = 2·25 ppm: acétyle (3H) s; δ = 3·76 ppm: proton en C-4 (2H) s; δ = 6·50 à 7·40 ppm: protons aromatiques et proton en C-2, m.

Action de la diazoacétone sur l'indole. On chauffe lentement, jusqu'à reflux, un mélange de poudre de cuivre (100 mg) et d'une solution d'indole (1·12 g) dans du cyclohexane (3 ml), en maintenant à l'abri de l'humidité de l'air et avec une agitation vigoureuse. On ajoute par une seringue la diazoacétone (570 mg). La réaction est violente et rapide. Après refroidissement et addition de C_6H_6 pour rendre la solution homogène, on filtre le cuivre, élimine le solvant et chromatographie le mélange obtenu sur de la silice (50 g). Le mélange éther de pétrole, EtOAc (8·5:1·5) élue l'indolyl-3 acétone **17** qui est recristallisée dans l'éther (330 mg; Rdt 28%). F = 120° ($F_{litt.}$ = 116·5–118·5°);[11] RMN ($CDCl_3$): δ = 2·12 ppm: acétyle (3H) s; δ = 3·78 ppm: méthylène en C-3, s; δ = 6·90 à 7·70 ppm: protons aromatiques (4H) m; δ = 8·35 ppm: proton sur azote, signal large.

BIBLIOGRAPHIE

[1] J. F. Biellmann et H. J. Callot, *Chem. Comm.* 140 (1969); Tetrahedron **26**, 4799 (1970) et **26**, 4809 (1970); J. F. Biellmann, H. J. Callot et M. P. Goeldner, *Chem. Comm.* 141 (1969); *Tetrahedron* **26**, 4655 (1970)

[2] R. B. Woodward et E. C. Kornfeld, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2508 (1948)

[3] I. M. Hunsberger et J. M. Tien, *Chem. & Ind.* 88 (1959)

[4] L. Claisen, *Ann.* **297**, 71 (1897)

[5] M. Scholtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **30**, 2297 (1897)

[6] O. Mumm et O. Böhme, *Ibid.* **54**, 735 (1921)

[7] G. Magnanini, *Gazz. Chim. Ital.* **23** I, 465 (1893)

[8] R. Filler, E. J. Piasek et L. H. Mark, *J. Org. Chem.* **26**, 2659 (1961); F. Ramirez et M. B. Rubin, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3768 (1955)

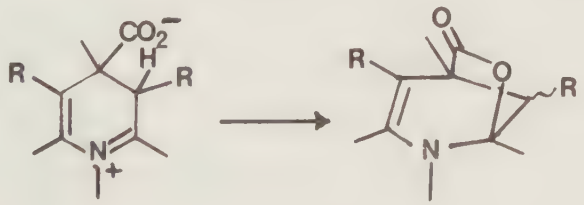
[9] F. Wild, *Characterisation of Organic Compounds*, University Press, Cambridge, p. 173 (1960)
[10] A. Einhorn, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*, **19**, 904 (1886); A. A. Alberts et G. B. Bachmann, *J. Amer. Chem. Soc.* **57**, 1285 (1935)
[11] J. Novak, J. Ratusky, V. Sneberk et F. Sŏrm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **22**, 1836 (1957)
[12] S. P. Colowick et N. O. Kaplan, *Methods in Enzymology*, Academic Press, New York, vol. 3, p. 276 (1957)

ADDENDUM 2

Il est intéressant de noter que la nature des substituants électroattracteurs en C-3 et C-5 du cycle détermine le cours des réactions.

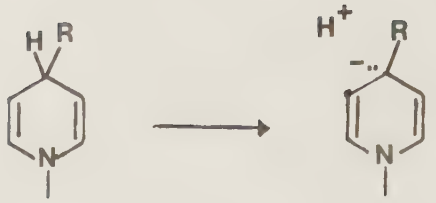
Le site de protonation de ces dihydropyridines, étape déterminante de ces réactions, n'étant pas le même. Ces sites sont directement liés à la conjuguaison de l'ensemble du système.

Il est à prévoir que l'acide diméthyl-2,6 dicarboéthoxy-3,5 carboxylique-4 dihydro-1,4 pyridine est plus sujet à des contraintes stériques. Ceci a pour effet de maintenir les carbonyles hors du plan du cycle et de déconjuguer le système ènamine ester. Ce phénomène est probablement accentué dans le cas de l'acide disubstitué en C-4 et sur l'azote par des méthyles. La formation aisée de la lactone dans ce cas serait due à une diminution de ces contraintes.



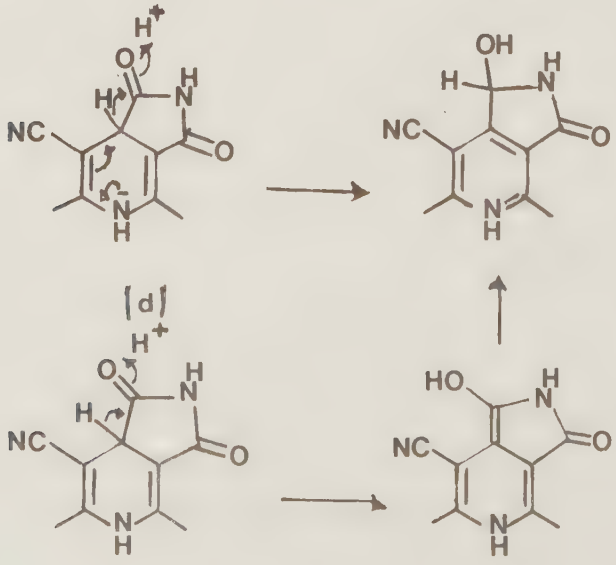
R=CO_2Et

Nous terminons cette première partie par une discussion du pouvoir réducteur inhabituel des dihydropyridines que nous avons pu mettre en évidence au cours de ce travail. Les dihydropyridines peuvent réagir comme donneur d'électrons en cédant un hydrogène sous forme de proton.

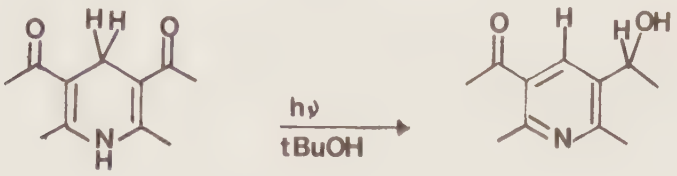


Ainsi lors de la décomposition de l'acide diacétyle -3,5, l'isomérisation du $\beta\gamma$ buténolide en lactone $\alpha\beta$ -insaturée il n'y a pas transfert du deutérium en C-4 du cycle sur le carbone γ de la lactone.

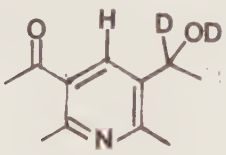
Autre exemple dans nos réactions de décompositions de l'acide-3,5 dicyano, un des carbonyles de l'imide dihydro-pyridine 4-H intermédiaire (notée(d)dans le texte) est réduit soit par migration d'hydrure, soit par les électrons du noyau.



D'autres exemples ont été démontrés dans notre laboratoire au cours de réactions photochimiques. Ainsi l'irradiation dans le pyrex du diméthyl-2,6 diacétyle-3,5 dihydro-1,4 pyridine en solution dans le t butanol conduit à la réduction du carbonyle en alcool (1).

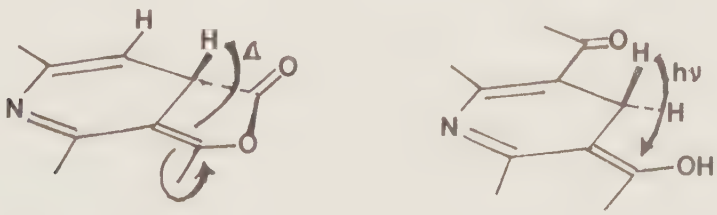


La même expérience effectuée dans le t buOD (2) montre qu'il y a échange avec les protons du solvant puisqu'il y a incorporation de deutérium sur le carbone portant l'hydroxyle.



Dans les premier et dernier exemples cités, les migrations d'hydrogènes intramoléculaires constitueraient formellement des transpositions sigmatropiques d'ordre (1,3).

Une réaction thermique se ferait selon un processus antarafacial, tandis que la réaction photochimique se fait selon un processus suprafacial (3).



---

(1) U. EISNER, J.R. WILLIAMS, B.W. MATTHEWS, H. ZIFFER, Tetrahedron, 1970, 26, 899.

(2) J.F. BIELLMANN, W.R. PILGRIM, H.J. CALLOT, à paraître.

(3) Les règles de Woodward-Hoffmann, N Guyen Trong Anh,

Dans nos modèles, il est évident qu'une transposition sigmatropique (1,3) d'hydrogène, ne peut pas être concertée si la réaction est thermique, elle pourrait l'être pour la réaction photochimique. L'incorporation de deutérium montre que dans l'exemple cité ici il n'en est rien.

De façon générale, peu de transpositions termiques sigmatropiques d'ordre (1,3) qui pourraient être concertées ont été jusqu'ici détectées. Les énergies d'activation pour des réactions : vinyl cyclopropane → cyclopentène par exemple, semblent trop élevées pour des réactions concertées. Par contre les exemples photochimiques sont plus fréquents, bien que là aussi on n'a pas démontré en toute rigueur la concentration du mécanisme.

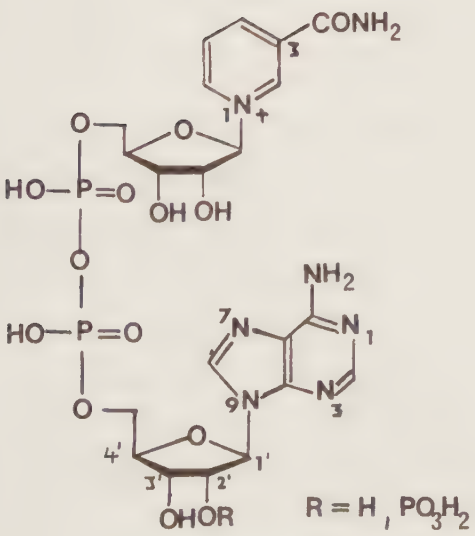
2ème Partie :

Modèles Chimiques de l'oxydoréduction enzymatique du NADH et NAD^+.

Introduction :

Nous venons de voir un aspect assez particulier du pouvoir réducteur des dihydropyridines. La réduction par migration d'hydrure ou la formation de radicaux sont des propriétés plus classiques de ces composés.

Nous développerons ces aspects dans ce chapitre par les essais de synthèse de modèles chimiques des réactions effectuées sur le NAD^+ et le $NADH^+$ par catalyse enzymatique.



R=H NAD^+ forme oxydée du nicotinamide Adénine Dinucléotide

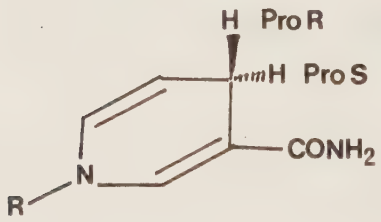
NADH forme réduite du nicotinamide Adénine Dinucléotide

$R=PO_3H_2$: $NADP^+$

NADPH

Rappel des connaissances sur cette réaction :

Les enzymes qui catalysent cette réaction sont appelées Alcool déshydrogénases. Dans cet équilibre, l'hydrogène en C_1 de l'éthanol est transféré en C-4 du cycle pyridinium du NAD^+ et inversement. Celui-ci ne s'échange pas avec le milieu. Enfin l'enzyme différencie les deux hydrogènes du groupe méthylène de l'éthanol et ceux en C-4 du NADH (1). La configuration absolue de l'hydrogène transférable a été déterminée pour l'éthanol (2) et le coenzyme (3).



Les enzymes sont classées en deux catégories, selon la configuration de l'hydrogène transféré :

Classe A: hydrogène pro R du NAD

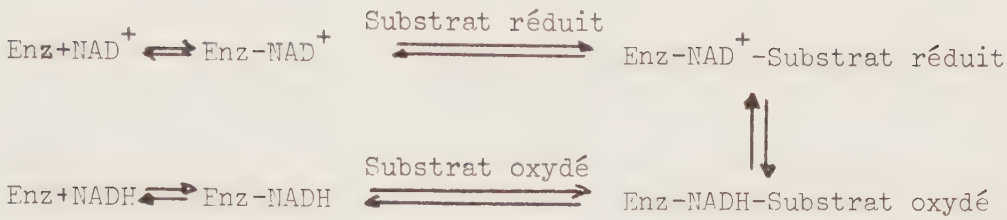
Classe B: hydrogène pro S du NAD

Pour le transfert de l'hydrogène du substrat au NAD^+ et la réaction inverse catalysé par les déshydrogénases, nous emploierons le terme transfert d'hydrure. Le bilan réactionnel correspond au départ d'un proton et deux électrons soit H^-

D'autres mécanismes ne sont pas exclus.

L'Action catalytique des déshydrogénases est mal définie dans cette réaction. On admet qu'un de ses rôles est de maintenir substrat et coenzyme dans une orientation favorable à la réaction.

On écrit généralement le mécanisme suivant :



Une des étapes de l'équilibre détermine la vitesse. On notera que quelques enzymes fixent le substrat avant le coenzyme.

L'étude d'un tel mécanisme est complexe. Ainsi différentes modifications structurales effectuées sur les partenaires de la réaction en changent son cours. Nous nous attacherons en particulier à celles du coenzyme. Les analogues du coenzyme peuvent soit ne plus se lier à l'enzyme, soit former un complexe binaire puis ternaire où le transfert de l'hydrure ne s'effectue plus (inhibiteurs compétitifs). D'autres enfin sont des analogues actifs du NAD^+.

La diminution de l'activité peut être due à un changement conformationnel défavorable. Ainsi l'analogue NMN désoxy-2' AMP* où l'un des groupes hydroxyles du Ribose est remplacé par un hydrogène, est moins actif que le NAD^+ avec certaines enzymes (4).

L'introduction de substituants sur le noyau nicotinamide a des conséquences diverses. Elle peut conduire à la formation d'inhibiteurs compétitifs comme le Méthyle-4 NAD^+ (5).

Notons que le remplacement de l'amide en C-3 du cycle par d'autres groupes électroattracteurs : RC- (6),
‖
O

---

* NMN : Nicotinamide Mononucléotide

AMP : Adenosine Monophosphate

$NH_2-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-$ (7) forme des analogues actifs. Citons enfin le cas intéressant du CN-3 Py AD^+ analogue actif mais où la stéréochimie du transfert de l'hydrure est inverse de celle observée sur le NAD^+ (5). Les raisons de cette inversion ne sont pas déterminées.

Il est admis que la réaction de transfert s'effectue au niveau du complexe ternaire. Ce complexe est mal connu. Un des aspects restant à définir est l'orientation relative des constituants de ce complexe. Plusieurs hypothèses ont été formulées, aucune n'est totalement satisfaisante.

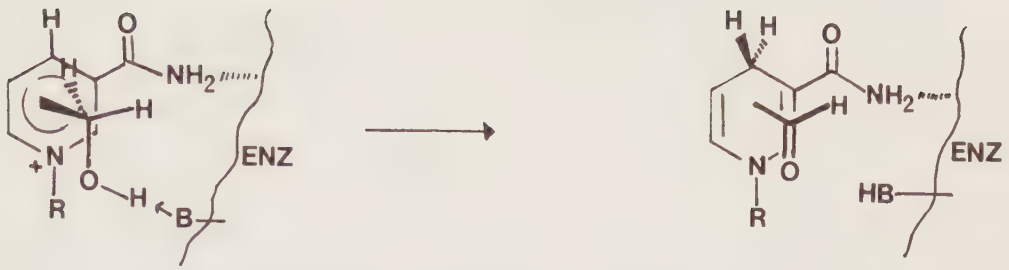
Citons par exemple un mécanisme inspiré de la réduction de Verley Meerwein Pondorf qui ferait intervenir l'ion Zn^{++} du site actif de l'enzyme. Le coenzyme serait lié à l'ion métallique par chélation à la partie adénine et le substrat formerait une liaison alcoolate de Zinc (8). La généralisation d'un tel mécanisme est exclue par l'existence d'alcool déshydrogénase ne contenant pas d'ion Zn^{++}. L'alcool déshydrogénase de foie de cheval possède un atome de Zinc qui n'est pas situé à proximité du site actif (Détermination aux Rayons X (9)).

La disposition du substrat par rapport au coenzyme et plus précisemment par rapport au cycle pyridine présente pour nous un intérêt particulier.

Kosower (10) émet l'hypothèse d'un complexe de transfert de charges entre les deux entités. Ces complexes n'ont cependant pas été mis clairement en évidence. Les auteurs proposent le schéma suivant*.

---

* Ce schéma est reproduit tel que proposé par les auteurs. Il faut le modifier en tenant compte que la stéréochimie de l'hydrogène transféré de l'éthanol est inverse. Ceci a été démontré entre temps.

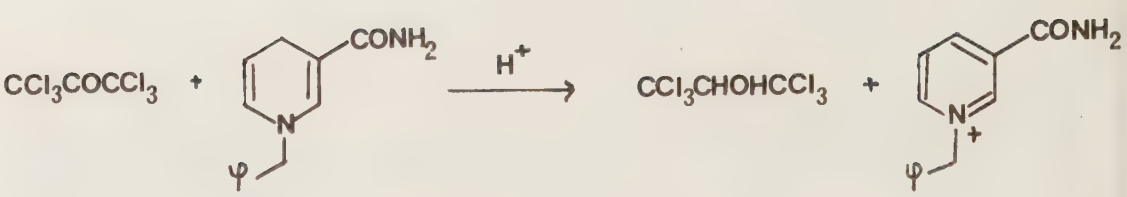


Nous citerons enfin l'hypothèse de Prelog (11). La face du coenzyme est inaccessible au substrat. Un recouvrement maximum des orbitales favorise le transfert. L'oxygène sera dirigé vers l'azote pour diminuer les interactions non liantes. Le substrat se place de façon à réduire au maximum les interactions stériques.

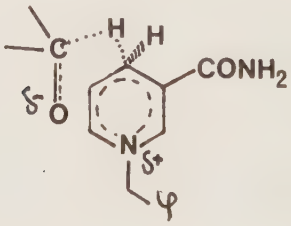
Cette réaction d'oxydo-réduction a suscité un vif intérêt chez les "chimistes". Nous donnons un rapide aperçu des réactions modèles décrites dans la littérature. Signalons dès à présent que seules ont été effectuées des réductions de fonctions fortement polarisées et selon un processus intermoléculaire. Le mécanisme est en général une migration d'hydrure. Toutefois notons l'existence de quelques exemples de transfert qui sont des réactions radicalaires. Nous présentons des exemples de ces deux cas.

Réduction de fonctions carbonyles et assimilées :

- hexachloroacétone (12) :

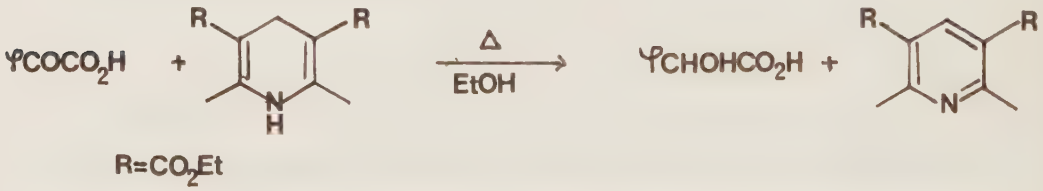


La réaction est assez complexe (réactions secondaires possibles). Les rendements sont bons dans le diméthylformamide.



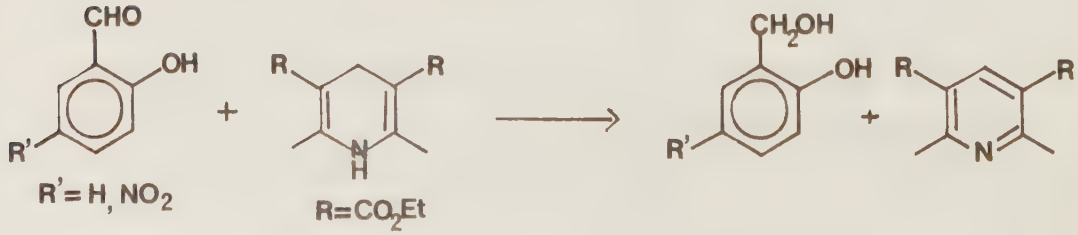
Les auteurs proposent un complexe intermédiaire favorisé par le solvant.

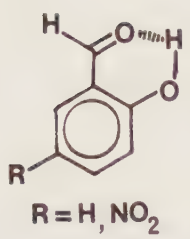
- acide benzoylformique (13) :



Les rendements sont faibles, la réaction effectuée en présence d'éthanol deutérié (EtOD) montre qu'il y a transfert direct de l'hydrure sur le carbonyle (Pas d'incorporation de deutérium).

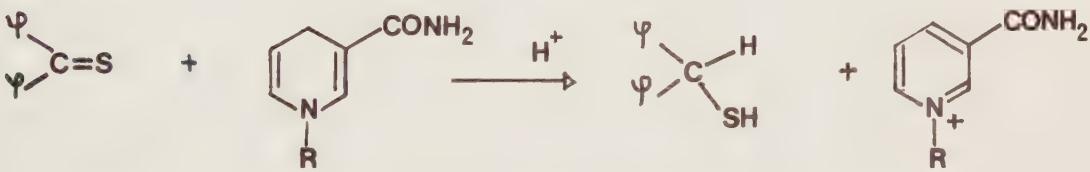
- orthohydroxy benzaldéhyde (14) :





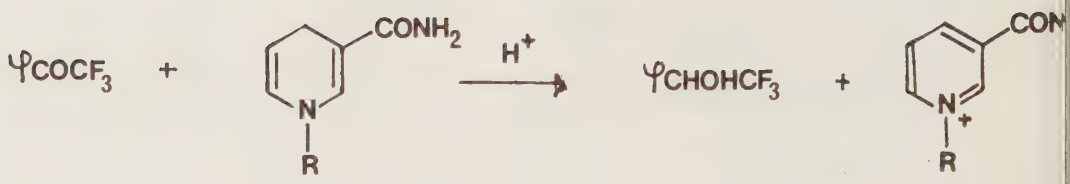
La présence de la fonction hydroxyle en ortho de l'aldéhyde est primordiale. Ainsi le métanitrobenzaldéhyde ne réagit pas avec la dihydropyridine. La liaison hydrogène entre l'aldéhyde et l'alcool polarise partiellement la fonction carbonyle et abaisse l'énergie libre d'activation de l'état de transition pour la réduction. Cet exemple rejoint l'idée de Kosower (15) qui pense que dans la réaction enzymatique, il y a polarisation du carbonyle par un ammonium quaternaire du site actif de l'enzyme.

- Thiobenzophénone (16) :



Les auteurs étudient l'influence des substituants sur le phényl de la thiobenzophénone. Celle-ci est en accord avec les effets attendus, c'est-à-dire que les groupements électroattracteurs accélèrent le transfert et inversement. Une exception cependant est relevée avec l'orthohydroxyle. Cet exemple rejoint le modèle précédent. Les auteurs accordent à l'enzyme le rôle de polariser la fonction à réduire et n'excluent pas une intervention de l'ion Zn^{++} pour ce fait.

- Citons un dernier exemple pour cette classe de composé qui décrit la réduction de la trifluoroacétophénone (17) :

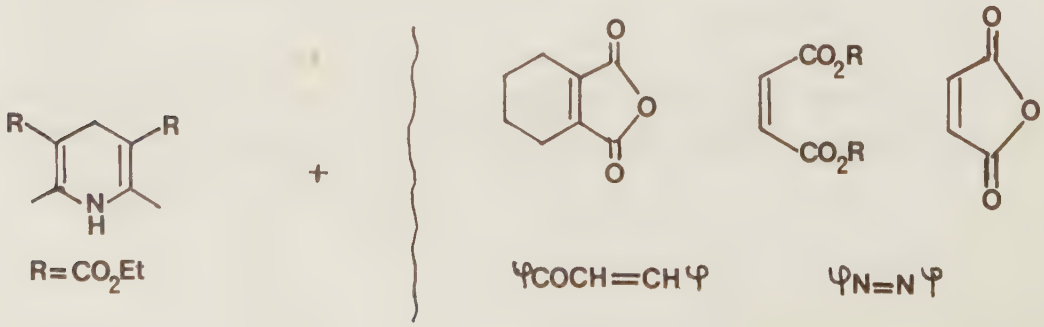


Le monodeutério-4 dihydro-1,4 nicotinamide donne un mélange de trifluorométhylphényl carbinol et du même alcool deutérié sur le carbone portant l'hydroxyle. L'originalité de l'article consiste en une étude cinétique de la réaction en fonction des substituants R.

Ainsi pour R = n Propyle, Benzyle, Odichloro-2,6 benzyle, les auteurs observent les effets isotopiques respectifs de k_H/k_D = 1,38 ; 2,77 ; 5,25. Les auteurs interprètent ce résultat par la présence d'un intermédiaire. L'étape lente serait la formation de celui-ci pour R = n propyle et pour R = Odichloro-2,6 benzyle : ce serait le transfert de l'hydrogène. La nature de cet intermédiaire n'est pas clairement définie, un complexe de transfert de charge non covalent est proposé.

Réduction de doubles liaisons :

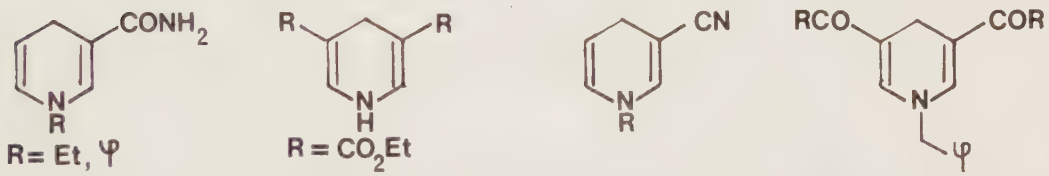
Linstead et coll. (18) étudient toute une série de réductions effectuées sur des composés insaturés substitués par des groupements électroattracteurs. Nous ne mentionnerons que quelques exemples où les rendements sont élevés.



Un exemple intéressant est celui de Westheimer et coll. (19) qui réduit le phényl-1 trifluoro-4,4,4 butène-2 one-1.

R = CO_2Et R' = H, CH_3

L'hydrure est transféré uniquement en β du carbonyle. La régiospécificité est due à la présence de la fonction cétone. Les auteurs font remarquer que les dihydropyridines suivantes ne réduisent pas le composé :

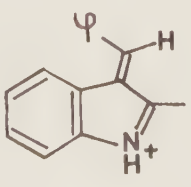


Ceci est d'autant plus inexpliqué que certaines de ces dihydropyridines sont plus réductrices que celles qui sont actives.

Cette réduction de la double liaison peut être considérée comme la réaction modèle de la réduction enzymatique du Δ-4 androstène dione-3,17 en androstane dione-3,17 par le NADPH (20).

D'autres composés sont suceptibles d'être réduits par des dihydropyridines tels que :

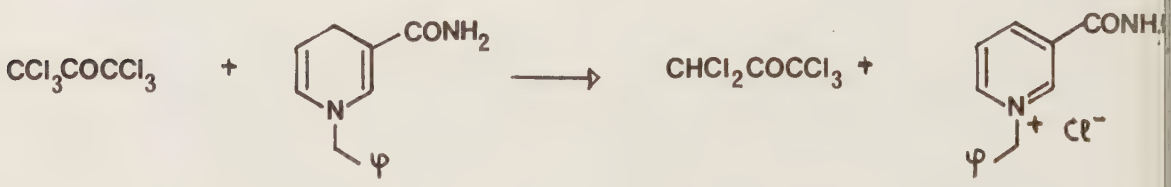
- dérivés nitrés NO_2 (21)
- α méthyl indolidénium phényl méthane



(22).

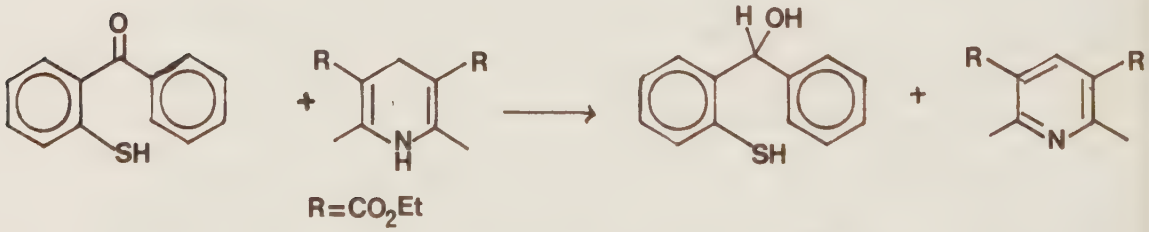
Ces réactions se font par migration d'ion hydrure. Un méca-

nisme radicalaire n'est jamais totalement exclu. Ainsi la réduction de l'hexachloroacétone citée précédemment (12) effectuée dans le cyclohexène ne donne pas formation d'hexachloroisopropanol mais un mélange de pentachloro et tétrachloroacétone.



L'addition de t butyl hydroperoxyde favorise la réaction. La formation de pentachloroacétone est inhibée de présence d'hydroquinone. Toutes ces données sont en accord avec une réaction radicalaire.

Schellenberg et Westheimer (23) citent un autre cas de réaction radicalaire entre l'orthothiol benzophénone et une dihydropyridine.



$R=CO_2Et$

Il n'y a pas transfert direct de l'hydrogène de la dihydropyridine sur le carbonyle. L'addition de peroxides et d'ions ferreux augmente la vitesse de réaction.

Les réactions modèles citées présentent des imperfections certaines. Les principales réserves que l'on peut émettre à l'encontre de celles-ci sont qu'aucun modèle ne traduit le caractère stéréospécifique de la réaction enzymatique, et la réaction inverse, modèle de la réduction du NAD^+, n'a jamais pu être mise en évidence.

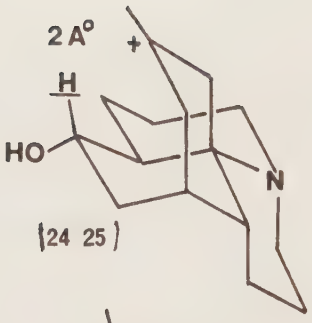
Une des raisons en est évidente à priori. Les pyridiniums étant instables en milieu basique (réactions d'addition sur le noyau) on exclut toute possibilité de catalyse basique.

Synthétiser un modèle qui reproduise parfaitement la réaction enzymatique est une tâche trop téméraire pour l'instant aux vues de toutes les inconnues. Cependant il nous a semblé qu'une molécule où ces réactions d'oxydo-réduction se feraient selon un processus intramoléculaire stéréospécifique serait une meilleure image du complexe ternaire de la réaction enzymatique.

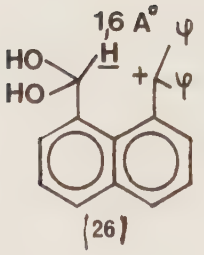
Il nous fallait donc réunir dans une même molécule le noyau pyridine (sous forme dihydro ou de sel) substitué en C-3 ou C-5 par des groupements électroattracteurs et une fonction cétone ou alcool, les groupes réactifs devant être proches dans l'espace.

Pour avoir un ordre de grandeur de cette proximité, nous avons choisi quelques exemples bien précis de molécules où l'on observe des migrations d'hydrure intramoléculaires. Ces modèles choisis se caractérisent par une rigidité relative du squelette hydrocarboné, pour éviter toute ambiguïté de conformation.

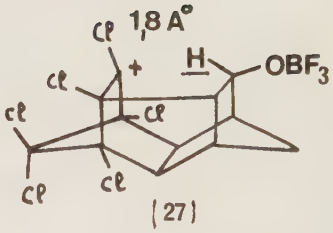
Nous avons évalué les distances entre l'hydrogène qui migre et le carbone récepteur (celui-ci dans l'hybridation Sp^2). Pour cette évaluation, nous avons admis que l'hydrogène n'a pas changé de place.



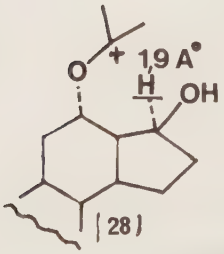
(24 25)



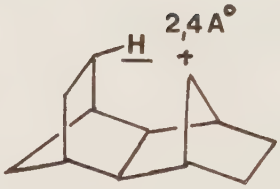
(26)



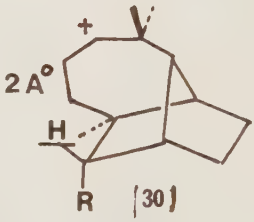
(27)



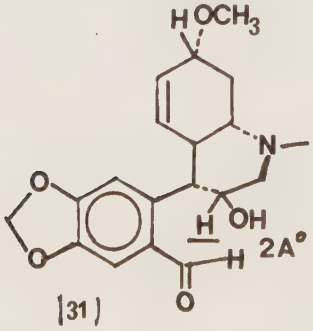
(28)



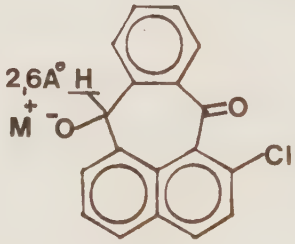
(29)



(30)



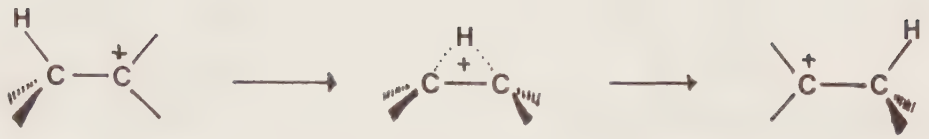
(31)



(32)

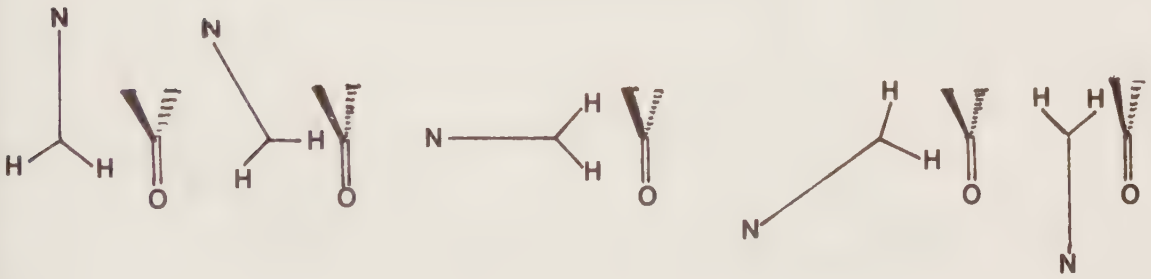
Les deux derniers exemples sont intéressants. Ils se rapprochent de nos modèles par le fait qu'il y a réduction de fonctions carbonyles.

Nous n'entrons pas dans le détail de ces réactions. L'état de transition de ces migrations d'hydrures est mal défini. Des calculs ab-initio (33) effectués sur le carbocation éthyle (Passage d'un hydrogène du carbone Sp^3 sur le carbone Sp^2) suggère une géométrie triangulaire pour l'état de transition (I).



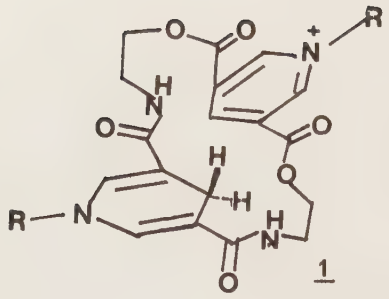
Les migrations de degrés supérieurs n'admettent pas forcément une telle disposition. Avec les réactions de transfert décrites et en l'absence de calculs, nous ne pouvons guère prévoir quelle sera la meilleure géométrie pour ces migrations.

Dans le schéma ci-dessous nous illustrons quelques possibilités en maintenant le carbonyle fixe et en faisant pivoter le dihydropyridine autour d'un axe passant par le carbone C-4 du cycle.

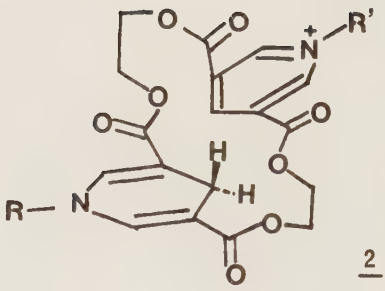


Il nous semble, à partir des distances préalablement évaluées dans les migrations d'hydrures, qu'une distance inférieure ou voisine de 2 Å entre l'hydrogène et le carbone, soit une approximation raisonnable.

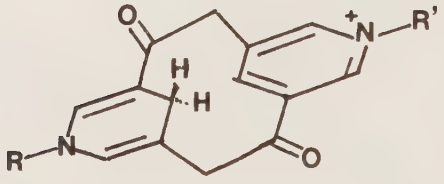
Nous proposons les modèles suivants. Les trois premiers devant mettre en évidence une oxydo-réduction intramoléculaire dihydropyridine-pyridinium.



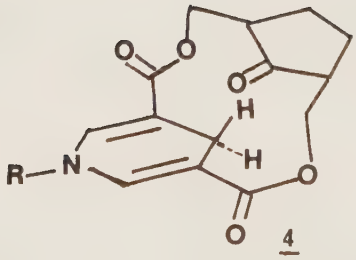
1



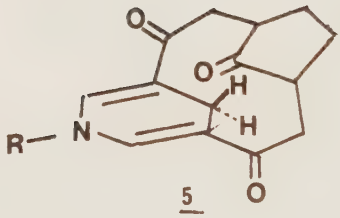
2



3



4



5

Essais de synthèses des modèles

Les trois premiers composés présentés dans l'introduction peuvent constituer des modèles de réaction catalysées par les transhydrogénases. Ces enzymes catalysent un transfert d'hydrogène entre le NADH et le $NADP^+$ ainsi que pour la réaction inverse entre le NAD^+ et le NADPH.

$$NADH + NADP^+ \xrightarrow{\text{transhydrogénase}} NAD^+ + NADPH$$

Le mécanisme de cette réaction est moins bien connu que celui utilisant les alcools déshydrogénases. On ne sait pas quel substrat se lie en premier avec l'enzyme. Deux mécanismes sont possibles selon la nature de l'enzyme. L'un fait intervenir un complexe ternaire (Mécanisme de Theorell-Chance (34)), le transfert s'effectuant à ce niveau. Dans le second mécanisme l'enzyme servirait de "transporteur d'hydrogène :"Enz H_2" au niveau des complexes binaires :

$$Enz + NADH + H^+ \rightleftharpoons NAD^+ - Enz\ H_2 \underset{NAD^+}{\overset{NADP^+}{\rightleftharpoons}} NADP^+ - Enz\ H_2$$

$$NADPH + Enz + H^+$$

En ce qui concerne la stéréospécificité de la réaction certaines enzymes utilisent les hydrogènes 4-β du NADH et NADPH, d'autres utilisent les hydrogènes 4-β du NADPH et 4-α du NADH.

La quasi totalité des transhydrogénases isolées jusqu'ici sont des enzymes à flavines. Le NADH réduit la flavine qui cède des électrons au $NADP^+$. Très généralement l'hydrogène n'est pas transféré du NADH au $NADP^+$. L'enzyme portant la flavine sert donc de transporteur d'électrons.

Notons toutefois l'isolement d'une transhydrogénase mitochondriale qui ne contient pas de flavine (35) et où le transfert d'hydrogène entre le NADH et le $NADP^+$ s'effectue sans échange avec les protons de l'eau. Selon l'étude cinétique, on passe par un complexe ternaire Enz-NADH-$NADP^+$. Quelques réductions non enzymatiques de sels de pyridinium par des dihydropyridines sont connues. Nous citerons à titre d'exemples :

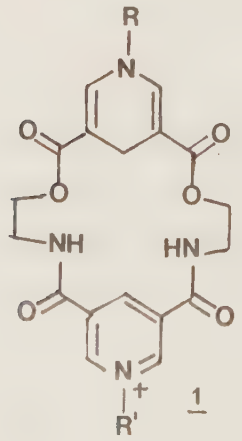
- la réduction de l'acétyle-3 pyridine AD^+ par le NADH (36) ou la réduction de l'iodure de N Méthyle acétyle-3 pyridinium par la N benzyl dihydro-1,4 nicotinamide

- des réactions de transfert ont été mises en évidence entre les couples NAD^+-NADH et $NADP^+$-NADPH (37).

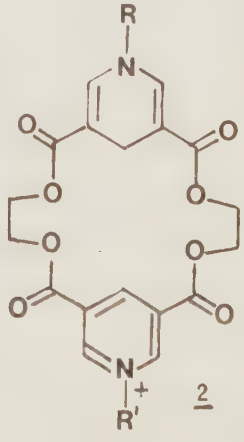
La réaction enzymatique offre trop d'inconnues pour que l'on puisse imaginer une réaction chimique modèle. Les composés 1, 2 et 3 constitueraient simplement un premier test du pouvoir réducteur d'une dihydropyridine dans une réaction intramoléculaire.

Nous étudierons le troisième modèle séparément des deux premiers qui présentent des analogies de structure.

Modèles 1 et 2 :



1



2

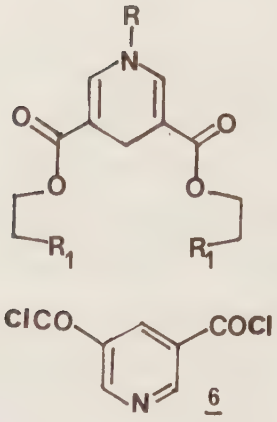
Ces composés constituent nos premiers essais dans la"construction" de molécules modèles des réactions enzymatiques. Notre hâte et inexpérience expliquent peut-être les imperfections que présentent ces molécules pour l'étude de réactions de transfert. Les degrés de liberté sont trop nombreux. Cependant nous voyons à partir des modèles moléculaires plusieurs conformations possibles où les distances entre l'hydrogène de la dihydropyridine et le carbone C-4 du pyridinium sont inférieures à 2 Å. Nous pensions que la synthèse de ces composés ne serait pas hors de notre portée bien que les problèmes de construction de macrocycles ne nous échappaient pas.

Essais de synthèses des molécules 1 et 2 :

Les synthèses de macrocycles se font généralement en condensant deux molécules bifonctionnelles en milieu très dilué (principe de la haute dilution). Nous n'avons pas envisagé une voie de synthèse dissymétrique, c'est-à-dire faire une jonction de cycle en protégeant une fonction de chaque molécule, enlever ensuite ces protections et fermer le cycle. L'introduction d'une dissymétrie sur une molécule bifonctionnelle n'est en général pas aisée.

Dans les molécules 1 et 2, il nous faut discerner les deux noyaux pyridines. Il est préférable d'introduire cette dissymétrie avant la réaction de fermeture du cycle, c'est à dire que dans les molécules bifonctionnelles un hétérocycle restera sous la forme pyridine tandis que l'autre sera sous la forme dihydropyridine.

Nous proposons pour la synthèse de macrocycles les réactions suivantes :

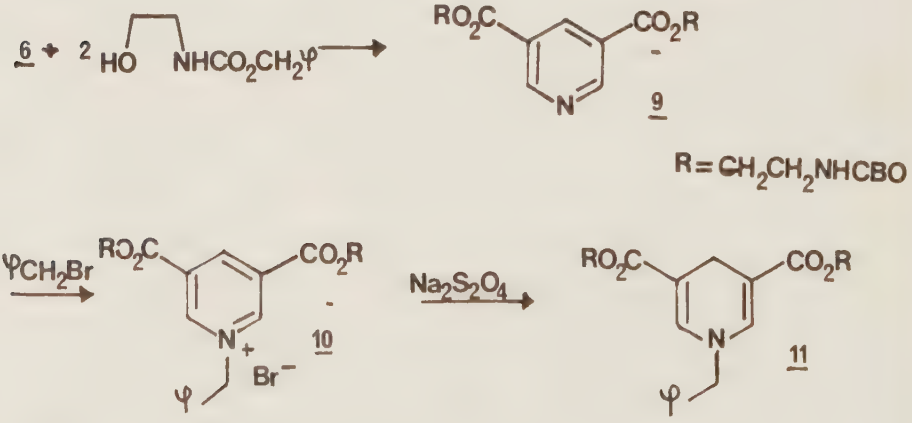


7 $R_1 = NH_2$ ----→ 1

8 $R_1 = OH$ ----→ 2

Le dichlorure d'acide 6 est connu (38). Dans la partie expérimentale, nous décrivons un mode de purification de ce produit.

Par réaction entre ce dichlorure d'acide 6 et la N carbobenzoxy éthanol amine en présence de triéthylamine, nous obtenons le diester 9. Le sel de pyridinium 10 est obtenu par action du chlorure de benzyle. Celui-ci est réduit ensuite par le dithionite de sodium en dihydro-1,4 pyridine 11 :

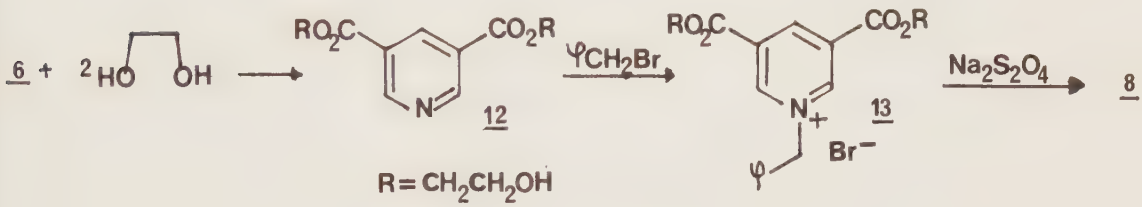


L'enlèvement des groupes protecteurs de l'azote s'avère difficile. Les réactions d'hydrogénolyse, généralement utilisées pour ces groupes protecteurs, ne donnent pas de bons résultats. L'évolution des réactions est lente. Les produits obtenus sont très polaires et peu manipulables (le diester diamine 7

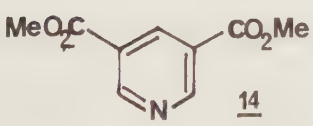
n'a jamais été caractérisé, cf. partie expérimentale).

Synthèse du diester diol 8 :

Par condensation du dichlorure d'acide 6 et de l'éthylène glycol on obtient le diester diol pyridine 12. Après alkylation de la pyridine 12, nous réduisons le pyridinium 13 en dihydro-1,4 pyridine 8.

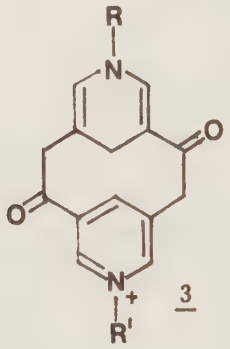


Cette dihydro-1,4 pyridine 8 n'est pas très stable; nous n'avons pas pu caractériser complètement ce produit. Il nous a semblé préférable d'effectuer la réaction de formation de macrocycle sur le diol 12 facile à purifier. La condensation de ce diol 12 avec le dichlorure d'acide 6 dans les conditions de haute dilution donne essentiellement des produits de polymérisation que nous n'avons pas caractérisés. Les seuls produits identifiés de cette réaction sont le diol de départ 12 (40%) et le diester méthylique 14 (30%). Ce produit provient vraisemblablement de la réaction entre le dichlorure d'acide 6 et le solvant (diméthoxyéthane). Il est à prévoir que dans les conditions où nous effectuons la réaction (cf. partie expérimentale) la réaction de fermeture du cycle aurait dû se faire avant la décomposition du dichlorure 6. De ce fait le choix d'un autre solvant (THF par exemple) n'aurait pas permis la synthèse du macrocycle.



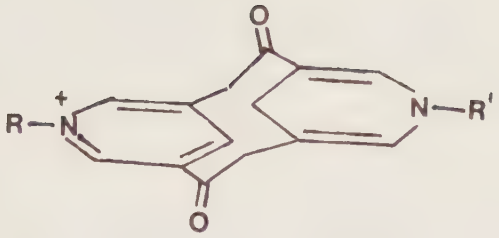
Dans les synthèses de grands cycles, les meilleurs rendements sont en général obtenus par condensation de deux chaînes de longueur voisine (39). De plus il faut que les réactions soient rapides entre les entités réactives. La réaction entre un alcool et un chlorure d'acide ne l'est peut-être pas suffisamment, ou favorise de ce fait les réactions de polymérisation.

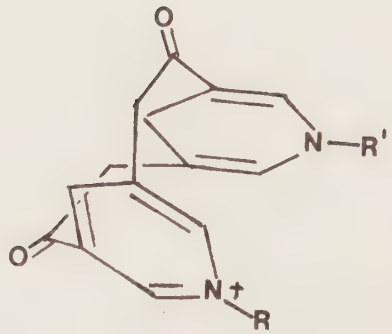
Modèle 3 :



3

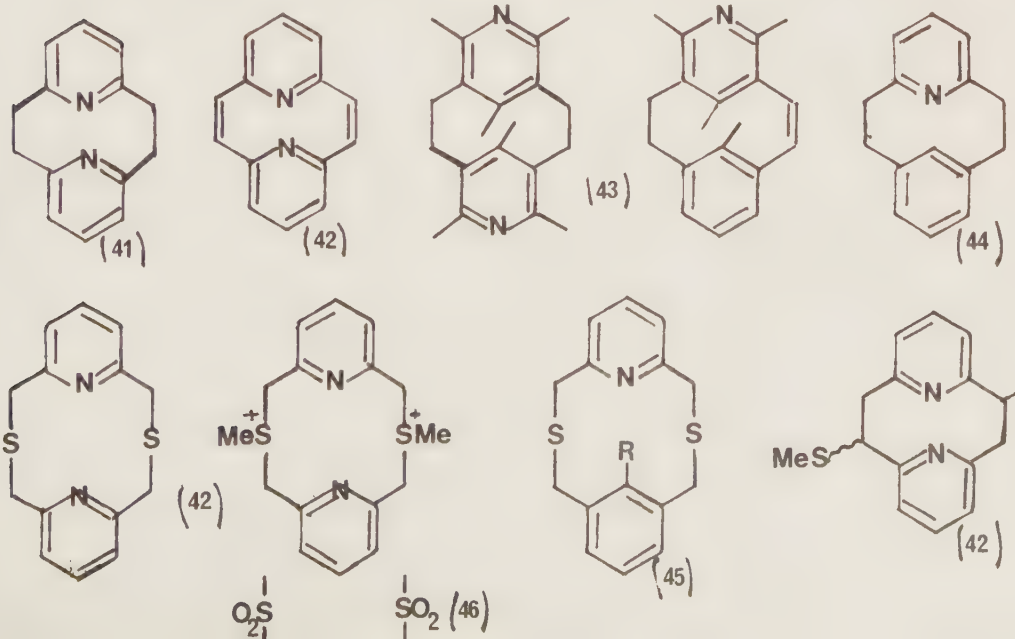
Le dernier modèle de cette série se différencie des deux autres par le fait qu'il est très rigide. Les modèles moléculaires montrent que les mouvements de translation sont faibles et que la distance maximum possible entre l'hydrogène et le carbone C-4 est de l'ordre de 3 Å ; en effet au delà de cette distance, on impose aux hétérocycles des déformations trop grandes. On peut envisager deux conformations principales possibles représentées dans la figure ci-dessous :



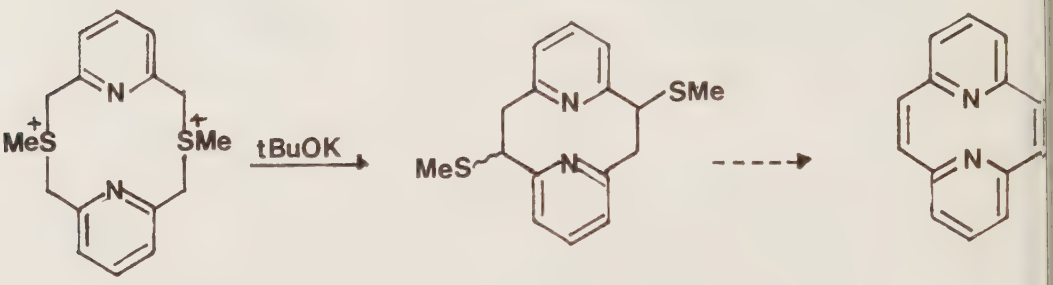


La barrière d'inversion évaluée à 26-28 kcal/mole pour le (2,2)métacyclophane (40) doit permettre l'isolement et l'étude des deux conformères du composé 3. Pour les deux conformères le transfert d'hydrogène semble possible.
Il nous faut à nouveau dans ce modèle distinguer les deux hétérocycles. Il nous a semblé préférable de construire d'abord le macrocycle en utilisant les deux hétérocycles à l'état de pyridine. L'introduction des fonctions carbonyles n'est pas un problème aisé. Les composés du type cyclophane, pyridinophane plus précisément décrits jusqu'ici ne sont en général pas fonctionnalisés dans les chaînes latérales ou du moins pas dans les positions souhaitées.

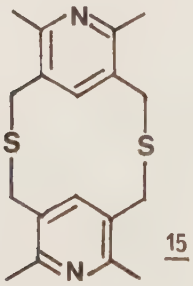
Nous consignons dans la figure ci-dessous les pyridinophanes connus ou produits dérivant de ceux-ci.



Le pyridinophane substitué par des thioéthers nous a paru intéressant. Il a été synthétisé par Boekelhelde et coll. (42) par une transposition de Stevens sur le bis-sulfonium.



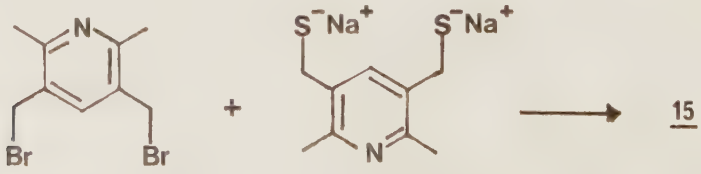
Il nous fallait donc synthétiser le dithia(3,3) métacyclopyridophane 15. Les jonctions de cycle se situant sur les carbones C-3 et C-5 des pyridines.



15

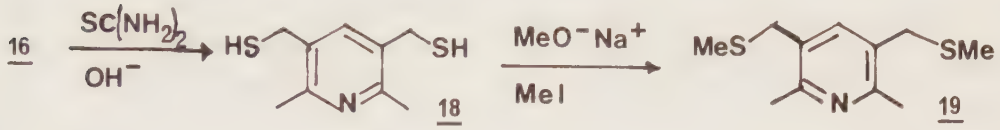
Préparation de 15 :

Nous synthétisons le composé par condensation du dibromure 16 sur le bis thiolate 17 dans les conditions de haute dilution (Rdt 60%).

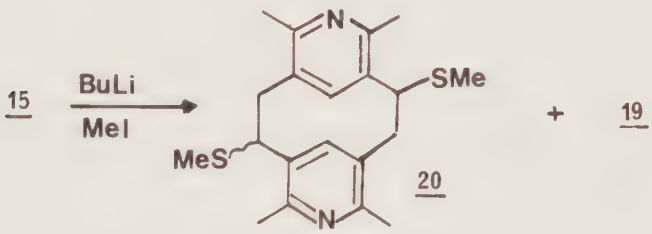


16 17

Le dibromure 16 est préparé à partir du diol correspondant (47). Le bis mercaptan 18 est obtenu par action de la thiourée sur le dibromure 16 suivi d'un traitement basique.

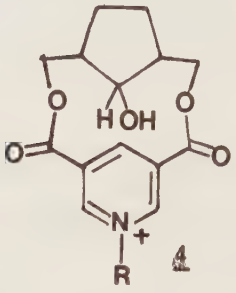


Le produit 18 a été caractérisé sous la forme de dithioéther 19. Nous avons essayé d'effectuer un réarrangement carbanionique sur le dithioéther cyclique 15.

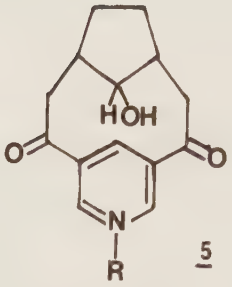


Par action du butyllithium on obtient avec un mauvais rendement un produit auquel nous attribuons la structure 20.
Cette approche est actuellement poursuivie dans notre laboratoire par Mr. Daniel Schirlin.

Etude des modèles 4 et 5 :



4



5

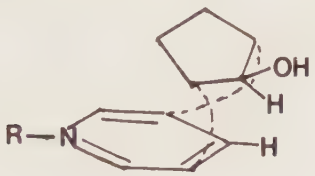
Nous avons défini dans l'introduction le rôle catalytique de l'enzyme. R. Breslow (48) en donne une définition aussi brève que judicieuse: "Une importante part de l'efficacité catalytique d'une enzyme est certainement due à une disposition rigide des groupes de telle sorte qu'ils peuvent remplir leurs fonctions sans aucune restriction ultérieure de leurs degrés de liberté".

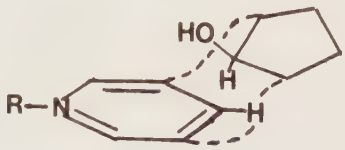
A partir de cette définition, les modèles chimiques doivent donc être conçus de telle sorte que l'on se rapproche au maximum de l'état de transition de la réaction, en d'autres termes que l'apport énergétique soit minimum en réduisant le plus possible la diminution de l'entropie d'activation.

Nous pensons que nos modèles remplissent partiellement ces conditions , c'est-à-dire d'une part la rigidité du squelette (celle-ci est assurée par la présence des cyclopentanes), d'autre part une bonne disposition géométrique des groupes réactifs. La notion de disposition géométrique sous-entend une proximité dans l'espace et une disposition relative de centres réactifs favorable à la réaction.

Les modèles 4 et 5 peuvent à nouveau exister sous la

forme de deux "isomères conformationnels" où les deux cycles sont soit superposés ou décalés dans deux plans parallèles (fig. ci-dessous).



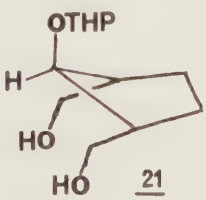


Pour le modèle 4 seule la forme "décalée" semble favorable à un transfert. Dans cette conformation la distance entre l'hydrogène en C-2 du cyclopentane et le carbone C-4 du pyridinium (ou le carbone du carbonyle et l'hydrogène en C-4 de la dihydropyridine) est inférieure à 2 Å.

Dans le modèle 5 les deux formes sont susceptibles de transférer;la distance entre l'hydrogène et le carbone récepteur est voisine de 1,5 Å. Le modèle est extrêmement rigide.

Essai de synthèse du modèle 4 :

Nous avons à nouveau envisagé une condensation symétrique de deux molécules bifonctionnelles entre le dichlorure 6
et le diol 21.

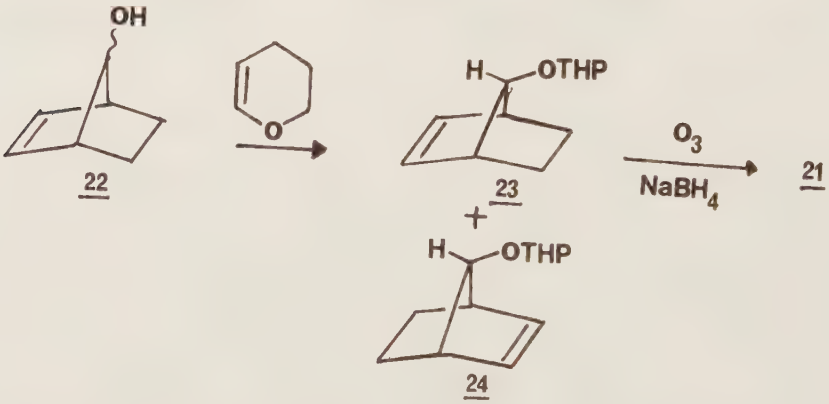


21

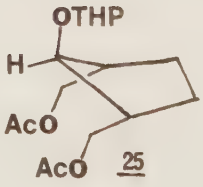
Synthèse du diol 21 :

On prépare celui-ci à partir d'un mélange d'épimères d'hydroxy-7 Norbornène 22 (49). L'alcool est protégé sous la

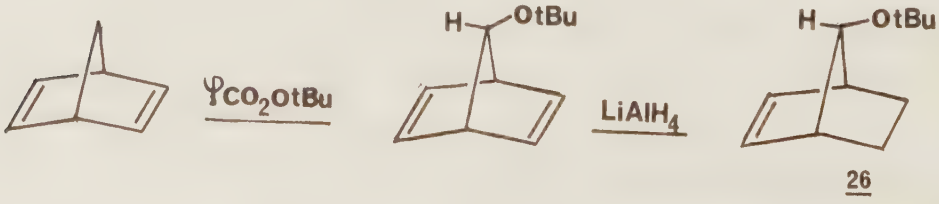
forme tétrahydropyrranique. La séparation des isomères 23 et 24 est aisée à ce niveau par chromatographie sur colonne de silice (L'épimère anti 23 est majeur).
Le composé 23 traité successivement par l'ozone et le borohydrure de sodium permet d'isoler le diol 21. Des réactions analogues ont été décrites dans la série Norbornadiène (50).



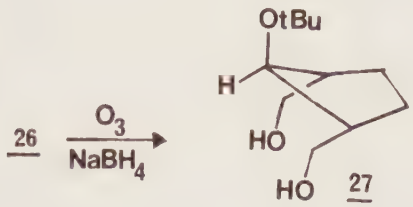
L'acétylation du diol 21 fournit le diacétate 25



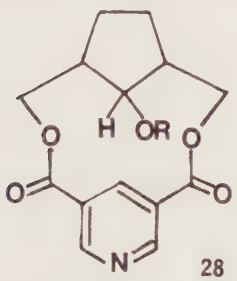
La synthèse de l'éther bicyclique 23 se fait en 6 étapes à partir de l'hexachlorocyclopentadiène. Nous avons également effectué une synthèse plus courte d'un éther voisin 26 à partir de Norbornadiène selon une méthode décrite (51).



Le diol 27 est obtenu de la même façon que le diol 21



La réaction de condensation entre le diol 21 et le dichlorure d'acide 6 en présence de triéthyle amine ne permet pas d'isoler le produit tricyclique 28. Nous avons pris toutes les précautions nécessaires pour effectuer la réaction (solvant anhydre, réaction effectuée à chaud sous atmosphère inerte cf. partie expérimentale).

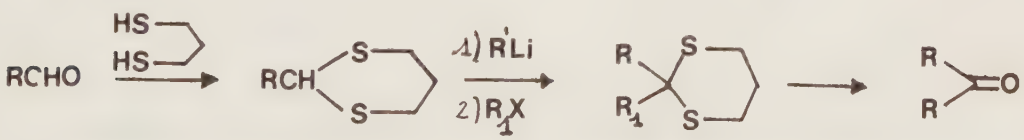


28

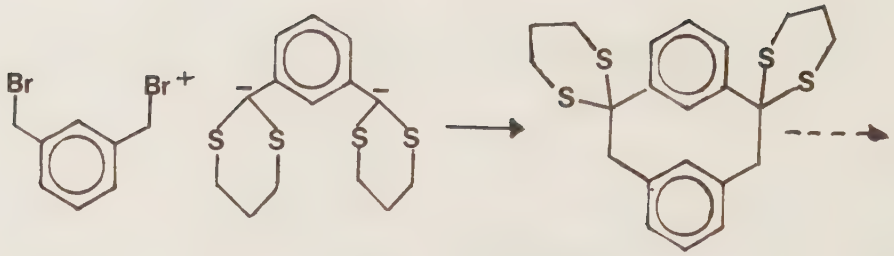
R=THP

Essais de synthèse du composé 5 :

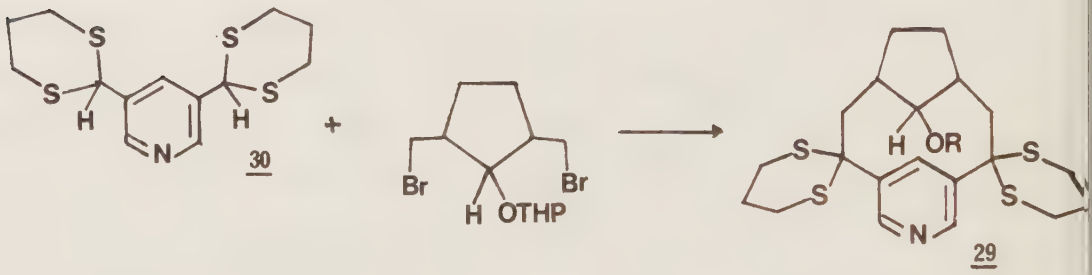
L'utilisation des dithianes décrite par Corey et Seebach (52) pour synthétiser des cétones à partir d'aldéhydes nous a semblé offrir des possibilités intéressantes pour nos synthèses.



Hylton et Boekelheide ont utilisé cette réaction pour synthétiser les composés dérivant du métacyclophane (53).

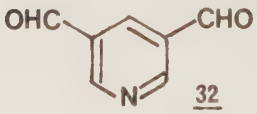


La réaction d'alkylation, réaction entre un carbanion et un halogénure d'alkyle, est rapide. Nous pouvions donc espérer pouvoir synthétiser le composé cyclique 29 par action du dicarbanion dérivant du bisdithiane 30 sur le dibromure 31.

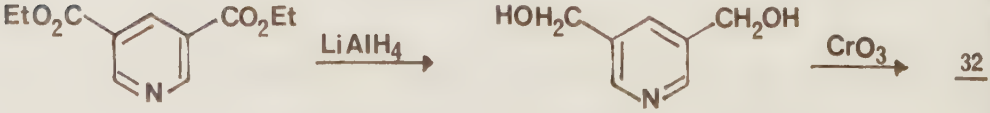


Synthèse du bis dithiane 30 :

Les dithianes se préparent par addition de propane dithiol sur les aldéhydes correspondants. La réaction se fait avec une catalyse acide (BF_3, Et_2O; TsOH).

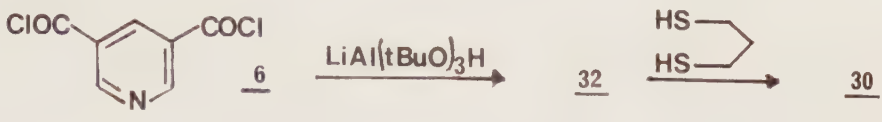


La synthèse du dialdéhyde 32 a présenté quelques difficultés. Nous pensons pouvoir obtenir ce produit par oxydation chromique du diol 33 correspondant.

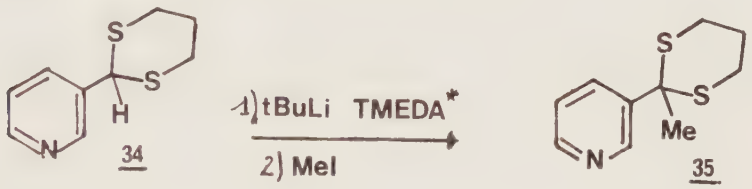


La réduction du diester éthylique par l'aluminohydrure de lithium donne un mélange de produits de réduction des fonctions esters et du noyau pyridine malaisés à séparer (54).

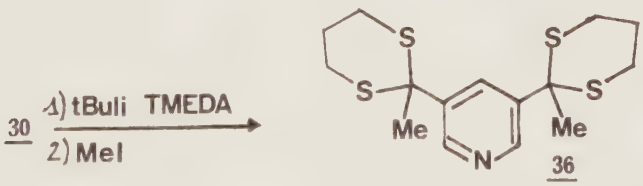
Nous avons synthétisé le dialdéhyde 32 en réduisant le dichlorure d'acide 6 par le triterbutoxyaluminohydrure de lithium (55).



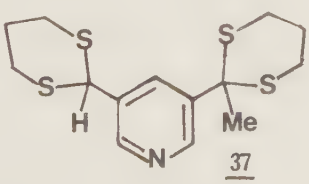
Pour la mise au point de la réaction d'alkylation, nous avons utilisé l'iodure de méthyle comme agent alkylant et le dithiane 34 dérivant du nicotinaldéhyde.



L'alkylation effectuée à -78° avec du t-butyllithium en présence de TMEDA permet d'isoler le produit 35 de façon presque quantitative (95%).
La même réaction effectuée sur le bis dithiane 30 donne des résultats analogues.



Enfin nous avons effectué un essai de monoalkylation du composé 30 avec un seul équivalent de t BuLi. Nous avons obtenu partiellement le produit monoalkylé 37 (55%).

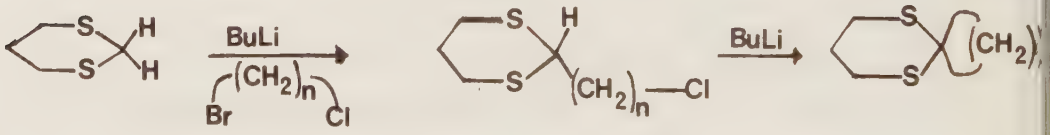


*TMEDA : Tétraméthyl éthylène diamine.

Nous avons à ce moment tenté les premiers essais de cyclisation entre le bis dithiane 30 et un dihalogénure. Nous avons utilisé pour ces essais du dibromo-1,5 pentane.

A priori nous pouvions utiliser deux méthodes pour faire la réaction de cyclisation. Effectuer une réaction inspirée du principe de la haute dilution c'est-à-dire ajouter simultanément le dicarbanion dérivant de 30 et le dihalogénure à un milieu dilué.

La seconde méthode consiste à former le monoanion, additionner le dihalogénure au milieu réactionnel et ajouter ensuite le deuxième équivalent de lithien. La fermeture du cycle se fera selon un processus intramoléculaire. Des réactions de cyclisation intramoléculaires ont été effectuées sur le dithiane dérivant du formaldéhyde (52).

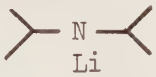


Les essais que nous avons effectués n'ont pas abouti. Nous avons observé au cours de ces expériences un changement d'allure du milieu réactionnel : la coloration de l'anion n'était plus identique; la décoloration, après addition de l'halogénure, n'était plus que partielle.

Nous avons essayé à ce moment de reproduire les essais d'alkylation avec l'iodure de méthyle, mais en vain. L'échantillon de tBuLi que nous avions utilisé était épuisé. (Celui-ci était vieilli, la solution dans l'hexane était jaune et il y avait un dépôt abondant de lithine). Nous avons à ce moment essayé toute une gamme de tBuLi allant du composé pur au réactif plus ou moins décomposé. Les rendements en produits alkylés variaient de 10 à 20%.

Ces réactions sont d'autant plus intrigantes que nous ne récupérons ni le produit de départ, ni le produit d'une éventuelle transposition, même après extraction en continu des eaux mères par le chloroforme. Après neutralisation des eaux mères la même extraction permet d'isoler environ 20% en poids de produits indéterminés qui ne sont plus des pyridines.

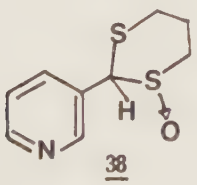
Les essais d'alkylation effectués avec le diisopropylamine lithium n'apportent aucune amélioration.



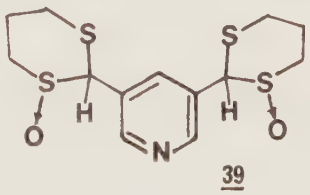
Nous avons tenté ces réactions de métallation en faisant varier les paramètres sans aucun résultat. Pourquoi l'anion était stable dans les premières expériences ? La question reste posée.

Il est possible que le tBuLi n'était plus que partiellement sous cette forme. Le réactif est sensible à l'oxygène, il peut former du tBuOLi qui peut modifier le cours de la réaction. Pour vérifier cette hypothèse, nous effectuerons des essais d'alkylation en utilisant du tBuLi pur auquel nous ajoutons une quantité croissante de tBuOH.

Nous avons essayé ensuite les mêmes expériences en utilisant les monosulfoxide dithianes dont l'acidité doit être augmentée par rapport aux dithianes.



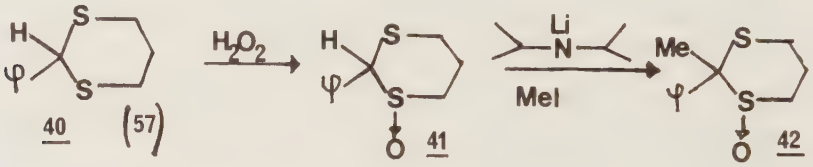
38



39

La préparation de ces composés est aisée par action de l'eau oxygénée sur les dithianes correspondants (56).

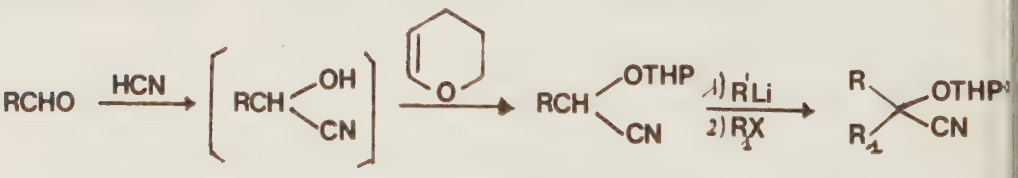
Nous avons vérifié que l'alkylation du composé correspondant dans la série benzène donne des résultats satisfaisants.



Les essais d'alkylation du composé 38 effectués dans les mêmes conditions avec le BuLi ou la diisopropylamine lithium n'aboutissent à aucun résultat (On récupère uniquement 10-20% du produit de départ).

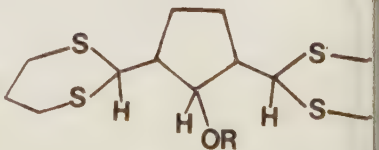
Nous avons également fait des essais de métallation sur les composés 34 et 38 en plaçant l'halogénure (bromure de propyle) dans le réacteur avant l'addition du lithien. Malheureusement le carbanion se décompose avant de réagir avec le bromure.

Nous n'abandonnons pas notre projet de synthèse de ce composé 5. Une autre façon de préparer une cétone à partir de l'aldéhyde correspondant a été décrite récemment (58). Elle utilise le passage par une cyanhydrine dont l'hydroxyle est protégé par une fonction éther (59).



Nous augmentons l'acidité de quelques unités de pKa par rapport au dithiane correspondant.

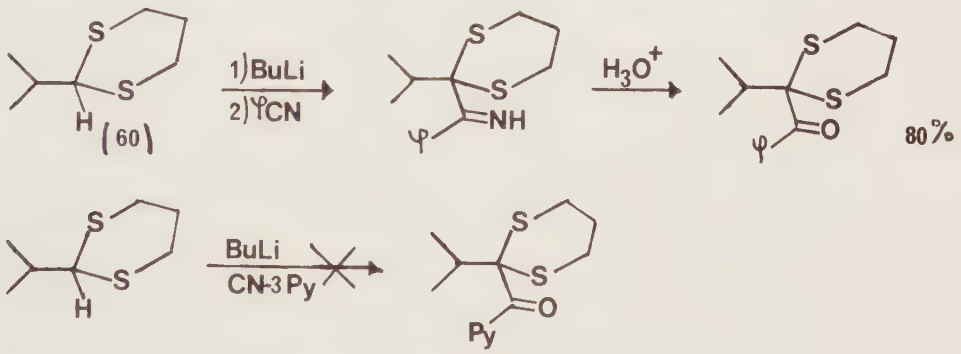
Une autre voie d'accès au composé 5 consiste à faire le dicarbanion dérivant du composé 43 et à additionner celui-ci sur le dérivé pyridinique substitué en C-3 et C-5 par des fonctions susceptibles d'engendrer les cétones désirées



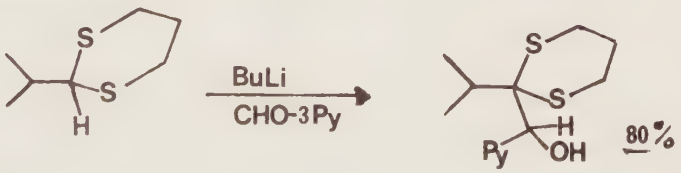
43

Nous avons effectué quelques expériences sur des composés modèles*. Nous les résumons brièvement ci-dessous (ce travail n'est pas décrit dans la partie expérimentale).

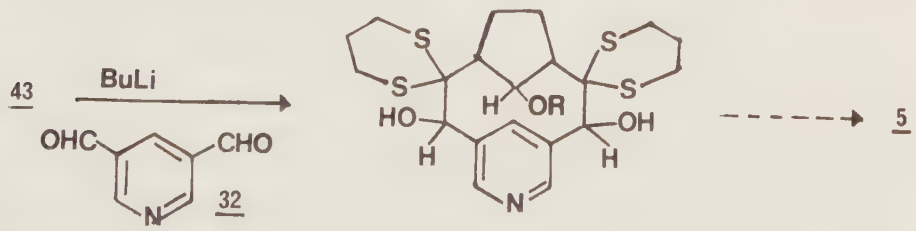
- addition sur une fonction nitrile :



- addition sur une fonction aldéhyde :



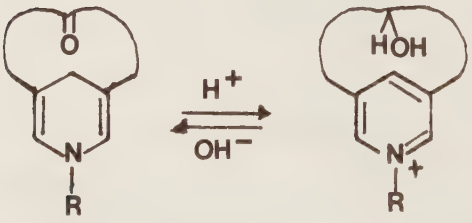
Ce dernier résultat est encourageant et nous poursuivons à l'heure actuelle nos expériences sur les composés modèles avant d'effectuer la suite de réaction suivante :

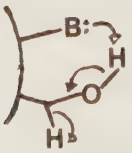


* Ce travail a été effectué en collaboration avec Mrs. D. Schirlin et J. Blanzat.

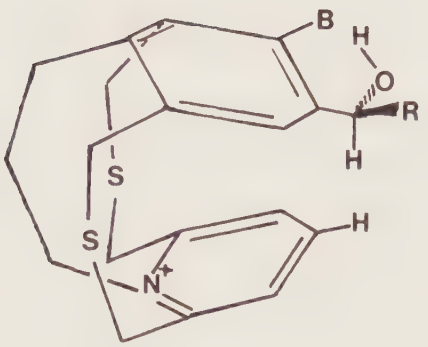
Conclusion :

Le travail expérimental n'a pas apporté jusqu'ici les résultats escomptés. Néanmoins l'intérêt que nous portons à ce travail nous conduit à persister dans cette voie. Ceci justifie une présentation de l'extension de notre travail qui pourrait sembler prématurée dans le cadre de cette thèse.
La première étape consistera en la mise en évidence de la réaction de transfert si celle-ci se fait. Les deux entités de cette réaction équilibrée sont suffisamment différentes pour que l'on puisse espérer les isoler séparément. Le choix du solvant sera prépondérant. Un solvant peu polaire favorisera la formation de l'entité non chargée et inversement. Nous pouvons prévoir quelques difficultés pour la réaction de réduction du sel de pyridinium en dihydropyridine. La réaction de transfert peut être concurrencée par la réaction de la base avec le cycle pyridinium. Pour remédier à cela on peut imaginer une molécule où cette catalyse se ferait de façon intramoléculaire. Ainsi une base : amine, carboxylate, imidazole, etc. placée à proximité de l'hydroxyle pourrait parfaitement remplir ce rôle.





La synthèse de la molécule représentée ci-dessous devrait permettre ce genre de catalyse par la présence d'une fonction en ortho de l'hydroxyle sur le noyau aromatique.



Nous prévoyons dans un avenir plus lointain la synthèse de molécules plus complexes qui se rapprocheraient davantage encore de l'état de transition de la réaction enzymatique. Dans ces molécules les deux entités réactives ne seront plus liées directement de façon covalente, mais seront maintenues sur une tierce molécule de telle sorte que la géométrie de l'ensemble soit favorable à la réaction de transfert.

Partie Expérimentale :

Préparation du dichlorure d'acide-3,5 pyridine carboxylique 6 :(

A une suspension du diacide-3,5 pyridine carboxylique (835 mg) dans le benzène anhydre (25 ml), on ajoute le chlorure d'oxalyle (4 ml).
Le mélange est porté à ébullition à l'abri de l'humidité de l'air. Le diacide se dissout au fur et à mesure qu'il réagit (2 h sont nécessaires). On maintient le reflux pendant deux heures supplémentaires pour décomposer le chlorhydrate de pyridine formé. Le solvant et l'excédent du chlorure d'oxalyle sont évaporés sous vide et l'on obtient un résidu cristallisé brun. On reprend celui-ci par du pentane (30 ml). On chauffe la solution sous reflux pendant 0,5 h. Les parties fortement colorées, insolubles dans le pentane, sont séparées par filtration. Le dichlorure d'acide cristallise dans la solution à froid (24 h à -15° pour obtenir une recristallisation complète). Après décantation du pentane, on obtient le dichlorure d'acide sous forme d'aiguilles incolores. Le produit est séché sous vide (10^{-2} mm Hg) (805 mg, Rdt 80%).
F_R = 66-67° (Litt.: F = 66°).

Préparation de N-carboxybenzyl éthanol amine :

L'éthanolamine (6,1 g) est dissoute dans le diméthoxy éthane (20 ml). On ajoute de l'acide chlorhydrique (10 ml HCl - 6N), puis le chloroformiate de benzyle (15,5 ml environ 10% d'excès). Le mélange est fortement agité et on maintient le pH de la solution à 8 en ajoutant au fur et à mesure du

carbonate de sodium. Après 3 h le pH de la solution est stable. Après addition d'eau (150 ml), le produit est extrait au chloroforme, la solution séchée sur sulfate de sodium et le solvant évaporé sous vide. On recristallise le solide obtenu dans un mélange benzène/cyclohexane.
On obtient 10,2 g de cristaux incolores. Après concentration du solvant on récupère 4,32 g du même produit :
soit 14,55 g (Rdt 75%).
F_R = 60-61°

RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,0-3,33 ppm	O Methylène	(2H)	signal large
δ = 3,33-3,83 ppm	N Methylène, Proton alcool	(3H)	" "
δ = 4,97 ppm	CH_2 Benzylique	(2H)	s
δ = 5,70 ppm	Proton sur Azote	(1H)	s large
δ = 7,20 ppm	Aromatiques	(5H)	s

Synthèse du diester 9 :

A une solution de N carboxybenzyl éthanol amine (1,95 g) dans le tétrahydrofurane anhydre (50 ml), on ajoute à l'abri de l'humidité de l'air de la triéthylamine (2 ml). La solution est fortement agitée.
On ajoute goutte à goutte par une ampoule à brome une solution du dichlorure d'acide 6 (1,02 g) dans le tétrahydrofurane anhydre (50 ml) (durée 0,5 h). L'agitation est maintenue 15 min.
Après hydrolyse on extrait au chloroforme, sèche sur sulfate de sodium. Les cristaux obtenus après évaporation du solvant sont lavés à l'éther, on recristallise une première fois dans l'acétate d'éthyle puis dans le méthanol.

On obtient le diester 9 (1,8 g, Rdt 70%).

F_R = 104-105°

Analyse : $C_{27}H_{27}N_3O_8$ M = 521

Calculé % C: 62,18 H: 5,22 N: 8,06

Trouvé % 62,5 5,7 8,3

UV (MeOH) λ_{max} 264 nm ε = 3420

IR (KBr) 3270 cm^{-1} N-H

3030 cm^{-1} $\gg$H

1725 cm^{-1}, 1710 cm^{-1}, 1680 cm^{-1} } carbonyles

RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,33-3,80 ppm	N méthylène	(4H)	signal large
δ = 4,20-4,50 ppm	O méthylène	(4H)	" "
δ = 5,07 ppm	CH_2 benzylique	(4H)	s
δ = 5,50 ppm	Proton sur azote	(2H)	signal large
δ = 7,23 ppm	Protons aromatiques	(10H)	s
δ = 8,77 ppm	Proton en C-4	(1H)	t J=1,5Hz
δ = 9,28 ppm	Protons en C-2,C-6	(2H)	d.

Chlorure de N benzyl pyridinium dérivant de 9 :

On chauffe pendant 2 h à 60° à l'abri de l'humidité de l'air un mélange du diester 9 (260 mg) et de bromure de benzyle (5 ml). La solution se colore en jaune. On laisse refroidir et on rajoute de l'éther (5 ml). Le sel se dépose sous forme d'huile. On décante la solution et on lave plusieurs fois à l'éther.

En grattant énergiquement cette huile, celle-ci se solidifie. On sèche le produit sous vide (10^{-2} mm Hg). On obtient 295 mg

du pyridinium 10 (Rdt brut 85%). Les divers essais de recristallisation échouent.
Le pyridinium est insoluble dans l'eau, soluble dans le méthanol, acétone, acétate d'éthyle, chloroforme. Dès la mise en solution le produit repasse immédiatement sous forme d'huile visqueuse.
On utilise le pyridinium 10 tel que pour les manipulations suivantes.

RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,32-3,75 ppm	N méthylène	(4H) signal large
δ = 4,20-4,55 ppm	O méthylène	(4H) " "
δ = 5,02 ppm	CH_2 carboxybenzyl	(4H) s
δ = 6,38 ppm	CH_2 N benzyl	(2H) s large
δ = 7,17 ppm	Aromatiques	(15H) s large
δ = 7,60-7,80 ppm	Proton sur N	(2H) signal large
δ = 9,13 ppm	Proton en C-4	(1H) s large
δ = 10,33 ppm	Protons en C-2,C-6	(2H) ".

Réduction du sel de pyridinium 10 par le dithionite de sodium :

Dans un bicol muni d'une ampoule à brome et d'une "serum cap", on dissout le pyridinium 10 (280 mg) dans du méthanol (4 ml). A la solution agitée magnétiquement sous azote, on ajoute par l'ampoule à brome en 30 sec. une solution aqueuse (15 ml) de dithionite de sodium (240 mg) et de carbonate de sodium (70 mg). On observe la formation d'un trouble coloré en rouge. On homogénéise la solution en rajoutant par une seringue du méthanol (1-2 ml) jusqu'à obtention d'un précipité jaune floconneux. On refroidit la solution par un bain de glace en maintenant l'agitation. On filtre le précipité que l'on recristallise dans un mélange méthanol-eau.

Après séchage sous vide on obtient la dihydro-1,4 pyridine 11 sous forme d'une poudre jaune (160 mg, Rdt 65%).

F_R = 107,5-109°.

Analyse : $C_{34}H_{35}N_3O_8$ M = 613

Calculé % C: 66,55 H: 5,75 N: 6,85

Trouvé % 66,5 5,8 7,0

UV (MeOH) λ_{max} 385 nm ε = 5950

λ_{max} 257 nm ε = 11000

épaulement 225 nm ε = 16000

IR (KBr) 3330 cm^{-1} N-H

1715 cm^{-1} } carbonyles
1695 cm^{-1} }

1665 cm^{-1} doubles liaisons

RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,30 ppm	Proton en C-4	(2H) s large
δ = 3,45 ppm	O Methylène	(4H) t large J=5Hz
δ = 4,15 ppm	N méthylène	(4H) t large
δ = 4,33 ppm	N CH_2 benzylique	(2H) s
δ = 4,90-5,15 ppm	Protons sur azote	(2H) signal large
δ = 5,05 ppm	CH_2 carboxybenzyl	(4H) s
δ = 6,97 ppm	Protons en C-2,C-6	(2H) s
δ = 7,28 ppm	Aromatiques	(15H) s.

Essais d'enlèvement de la protection N carboxybenzyl sur le composé 11 par hydrogénolyse :

1er essai :

On dissout la dihydropyridine 11 dans le méthanol en présence de Palladium sur carbonate de calcium à 5% de Pd. (10% en poids par rapport au produit 11). Après 24 h on

pas d'absorption d'hydrogène et on récupère le produit de départ.

2ème essai :

Effectué dans le méthanol avec du Palladium sur charbon actif à 10% de Pd (30% en poids par rapport à 11). Après 14 h on observe une faible absorption d'hydrogène. On suit la réaction par C.C.M.. Après 24 h on arrête la réaction. On observe la formation de quatre produits très polaires à côté du produit de départ constituant majeur de la réaction.
La même réaction effectuée dans l'acide acétique n'apporte pas d'amélioration.

3ème essai :

Solvant : acide acétique.
Catalyseur PtO_2 selon Adams (10% en poids par rapport à 11).
Résultats identiques.

La réaction effectuée en milieu acide fort (mélange Acide acétique-Acide sulfurique concentré 99-1) ne permet pas d'isoler les amines.
Signalons que les tentatives de précipitation des amines sous forme de chlorhydrates en faisant passer un courant d'acide chlorhydrique échouent.

Synthèse du composé 12 :

Un ballon de 500 ml muni d'une ampoule à brome contient une solution d'éthylène glycol (15 g), de triéthylamine (3,2 g) dans le diméthoxy éthane anhydre (70 ml). A la solution fortement agitée sous azote, on ajoute par

l'ampoule à brome goutte à goutte pendant 15' une solution du dichlorure d'acide 6(3,3 g) dans le diméthoxy éthane (100 ml).

On maintient l'agitation pendant 10'. On observe une précipitation du chlorhydrate de triéthylamine que l'on filtre (3,3 g). Après évaporation du solvant, on filtre le résidu sur une colonne de silice (40 g).

L'acétate d'éthyle à 5% de méthanol élue les diester, diol 12 que l'on recristallise dans le chloroforme. On obtient 2,64 g (Rdt 65%).

F_R = 100-101°

Analyse : $C_{11}H_{13}NO_6$ M = 255

Calculé %	C: 51,77	H: 5,13	N: 5,49
Trouvé %	51,7	5,3	5,7

UV (MeOH) λ_{max} 267 nm ε = 2200
λ_{max} 262 nm ε = 2100

IR (KBr) 3400 cm^{-1} } très large OH
3250 cm^{-1} }
1715 cm^{-1} C=O

RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,67 ppm	Protons sur alcools	(2H)	s large
δ = 3,83-4,17 ppm	Méthylène sur alcool	(4H)	signal non résolu
δ = 4,33-4,66 ppm	Méthylène sur esters	(4H)	" "
δ = 8,78 ppm	Proton en C-4	(1H)	t large J=1,5Hz
δ = 9,27 ppm	Protons en C-2,C-6	(2H)	s large.

Préparation du pyridinium 13 :

On ajoute le bromure de benzyle (1 ml) à une solution de la pyridine 12(255 mg) dans le chloroforme (10 ml). On

chauffe sous reflux pendant 3 h. Après évaporation du solvant sous vide on obtient un résidu huileux coloré. On lave celui-ci plusieurs fois à l'éther, puis par un mélange de chloroforme-éther (2-8). Après décantation, on reprend le produit par du méthanol (30 ml). On chauffe sous reflux en présence de charbon végétal pendant 30 min. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient une huile jaune, qui par sèchage prolongé sous vide donne une mousse (420 mg, Rdt brut > 95%). Le pyridinium obtenu n'est pas pur. Les essais de recristallisation échouent. On utilise le produit tel quel pour l'étape suivante.

RMN (D_2O)

δ = 3,87-4,10 ppm	Methylène sur alcool (4H)	signal lar
δ = 4,42-4,87 ppm	Méthylène sur ester + H_2O solvant	"
δ = 6,03 ppm	Méthylène benzylique (2H)	s
δ = 7,53 ppm	Protons aromatiques (5H)	s
δ = 9,53-9,67 ppm	Proton en C-4	signal lar
δ = 9,70-9,83 ppm	Protons en C-2, C-6 (2H)	" "

Essais de synthèse de la dihydro-1,4 pyridine 8 :

Le pyridinium 13 (615 mg) est dissout dans un mélange méthanol-eau (6 ml 3,5-2,5); on ajoute pendant 5 min. sous atmosphère d'azote en agitant une solution de dithionite de sodium (840 mg) et de carbonate de sodium (245 mg) dans l'eau (12 ml).
La solution se colore en rouge et on observe un dépôt cisqueux sur les parois du réacteur. On maintient l'agitation 15 min. On dissout l'huile à chaud et on extrait en continu à l'éther. (les produits obtenus se décomposent dans le chloroforme). On obtient un mélange de deux produits

fluorescents en UV sous forme d'une huile jaune (455 mg). La dihydropyridine 8 est le constituant majeur (à 90% environ). Une séparation par chromatographie sur silice échoue. Le second produit fluorescent de structure inconnue est peut être un produit de décomposition de la dihydropyridine 8 .

Dihydropyridine 8 :

RMN ($CDCl_3$)

δ = 3,23 ppm	Protons en C-4	(2H)	s large
δ = 3,55-4,0 ppm	Méthylènes sur alcools		signal large
δ = 3,10-4,10 ppm	2 protons OH		
δ = 4,05-4,33 ppm	Méthylènes sur esters	(4H)	signal large
δ = 4,38 ppm	Méthylène benzylique	(2H)	s large
δ = 7,07 ppm	Protons en C-2 et C-6	(2H)	s
δ = 7,28 ppm	Protons aromatiques	(5H)	s.

RMN ($CDCl_3$)

δ = 2,43 ppm
δ = 2,53 ppm } Méthyles en C-2 et C-6 (6H) 2s

δ = 4,07 ppm Proton sur alcool (1H) s

δ = 4,45 ppm
δ = 4,63 ppm } Méthylènes en C-3 et C-5 (4H) 2s

δ = 7,62 ppm Proton en C-4 (1H) s.

Essai de synthèse du dithioéther cyclique 15 :

Nous utilisons pour cette réaction la technique de haute dilution. Dans un tétracol de 1 l muni de deux ampoules à brome de 100 ml, d'un réfrigérant et d'un agitateur mécanique, on verse de l'éthanol à 95% (250 ml).
Les ampoules contiennent respectivement le dibromure 16 (3,55 g) en solution dans un mélange éthanol benzène (4-1; 80 ml) et du sulfure de sodium hydraté Na_2S, $9H_2O$ (2,88 g) dans un mélange éthanol-eau (4-1, 80 ml). Le solvant du réacteur est porté à ébullition et on ajoute les réactifs pendant 3,5 h en agitant fortement. On maintient le reflux 1 h après addition.
Après évaporation du solvant, on reprend le résidu par du chloroforme bouillant. L'huile restant après décantation de la phase chloroformique est dissoute dans l'eau et extraite en continu par du chloroforme (12 h).
On rassemble toutes les fractions chloroformiques et après évaporation on obtient 2 g d'un mélange de 7 produits. On chromatographie celui-ci sur silice (120 g). La colonne est éluée par l'acétate d'éthyle, puis des mélanges croissants acétate d'éthyle méthanol jusqu'à 10% de méthanol. On récupère 1,2 g de produit.

L'étude des spectres RMN des produits obtenus montre l'absence du composé cyclique 15. Le seul composé auquel nous pouvons attribuer une structure probable est le bis éther 46 constituant majeur des produits isolés (405 mg) 46 huile incolore.

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,24 ppm	Méthyles éthers éthyliques	(6H) t	J=7Hz
δ = 2,50 ppm	Méthyles en C-2 et C-6	(6H) s	
δ = 3,56 ppm	Méthylène éther ethylique	(4H) q	
δ = 4,47 ppm	Méthylène en C-3, C-5	(4H) s	
δ = 7,53 ppm	Proton en C-4	(1H) s.	

Synthèse du bis mercaptan 18 :

On dissout de la thiourée (5,62 g) dans l'éthanol (50 ml) à chaud. On laisse refroidir et on ajoute le dibromure 16 (10,885 g) en agitant. On observe la formation immédiate du sel de thiourénium qui précipite. On filtre le composé et on concentre la solution jusqu'à reprécipitation. On recueille ainsi 16,36 g du sel (Rdt 92%) après sèchage. Dans un ballon tricol de 250 ml muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une entrée d'azote, on dissout le sel obtenu précédemment dans une solution aqueuse de potasse (35 g dans 70 ml d'eau). On chauffe la solution 5 h sous reflux. On laisse refroidir et on fait passer un léger courant d'azote. On neutralise le thiolate de potassium en ajoutant par l'ampoule à brome de l'acide sulfurique 12N (60 ml) jusqu'à pH 4.
On observe une précipitation d'un produit blanc sale. On filtre le produit, on le lave avec de l'éthanol. On obtient ainsi 4 g du bis-mercaptan 18 que l'on purifie par chromatographie rapide sur silice (100 g).

RMN ($CDCl_3$)

δ = 2,43 ppm
δ = 2,53 ppm } Méthyles en C-2 et C-6 (6H) 2s

δ = 4,07 ppm Proton sur alcool (1H) s

δ = 4,45 ppm
δ = 4,63 ppm } Méthylènes en C-3 et C-5 (4H) 2s

δ = 7,62 ppm Proton en C-4 (1H) s.

Essai de synthèse du dithioéther cyclique 15 :

Nous utilisons pour cette réaction la technique de haute dilution. Dans un tétracol de 1 l muni de deux ampoules à brome de 100 ml, d'un réfrigérant et d'un agitateur mécanique, on verse de l'éthanol à 95% (250 ml).
Les ampoules contiennent respectivement le dibromure 16 (3,55 g) en solution dans un mélange éthanol benzène (4-1; 80 ml) et du sulfure de sodium hydraté Na_2S, $9H_2O$ (2,88 g) dans un mélange éthanol-eau (4-1, 80 ml). Le solvant du réacteur est porté à ébullition et on ajoute les réactifs pendant 3,5 h en agitant fortement. On maintient le reflux 1 h après addition.
Après évaporation du solvant, on reprend le résidu par du chloroforme bouillant. L'huile restant après décantation de la phase chloroformique est dissoute dans l'eau et extraite en continu par du chloroforme (12 h).
On rassemble toutes les fractions chloroformiques et après évaporation on obtient 2 g d'un mélange de 7 produits. On chromatographie celui-ci sur silice (120 g). La colonne est éluée par l'acétate d'éthyle, puis des mélanges croissants acétate d'éthyle méthanol jusqu'à 10% de méthanol. On récupère 1,2 g de produit.

L'étude des spectres RMN des produits obtenus montre l'absence du composé cyclique 15. Le seul composé auquel nous pouvons attribuer une structure probable est le bis éther 46 constituant majeur des produits isolés (405 mg) 46 huile incolore.

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,24 ppm Méthyles éthers éthyliques (6H) t J=7Hz
δ = 2,50 ppm Méthyles en C-2 et C-6 (6H) s
δ = 3,56 ppm Méthylène éther ethylique (4H) q
δ = 4,47 ppm Méthylène en C-3, C-5 (4H) s
δ = 7,53 ppm Proton en C-4 (1H) s.

Synthèse du bis mercaptan 18 :

On dissout de la thiourée (5,62 g) dans l'éthanol (50 ml) à chaud. On laisse refroidir et on ajoute le dibromure 16 (10,885 g) en agitant. On observe la formation immédiate du sel de thiourénium qui précipite. On filtre le composé et on concentre la solution jusqu'à reprécipitation. On recueille ainsi 16,36 g du sel (Rdt 92%) après sèchage. Dans un ballon tricol de 250 ml muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une entrée d'azote, on dissout le sel obtenu précédemment dans une solution aqueuse de potasse (35 g dans 70 ml d'eau). On chauffe la solution 5 h sous reflux. On laisse refroidir et on fait passer un léger courant d'azote. On neutralise le thiolate de potassium en ajoutant par l'ampoule à brome de l'acide sulfurique 12N (60 ml) jusqu'à pH 4.
On observe une précipitation d'un produit blanc sale. On filtre le produit, on le lave avec de l'éthanol. On obtient ainsi 4 g du bis-mercaptan 18 que l'on purifie par chromatographie rapide sur silice (100 g).

Le mélange Acétate d'éthyle-hexane 3-7 élue le composé 18
3,9 g, Rdt 45% par rapport au dibromure.
Remarque : On augmente le rendement de cette réaction en extrayant le produit au chloroforme de suite après la neutralisation (Rdt 55% après chromatographie).

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,70 ppm Protons sur soufre (2H) t J=7,5Hz
δ = 2,56 ppm Méthyles en C-2 et C-6 (6H) s
δ = 3,72 ppm Méthylènes en C-3 et C-5 (4H) d
δ = 7,46 ppm Proton en C-4 s.

Préparation du bis sulfure 19 :

A une solution de méthylate de sodium (80 mg de sodium pour 10 ml de méthanol),on ajoute une solution du bis mercaptan 18 (345 mg) dans le méthanol (10 ml). On chauffe sous reflux pendant 45 min. On laisse refroidir et on ajoute de l'iodure de méthyle (0,5 ml). On concentre la solution, hydrolyse et neutralise. On extrait le bis sulfure au chloroforme, sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant on obtient le produit 19, recristallisé dans l'éther de pétrole (380 mg, Rdt 97%).
F_R = 62,5-64° après sublimation.

Analyse : $C_{11}H_{17}NS_2$ M = 227

	C	H	N
Calculé %	58,10	7,54	6,14
Trouvé %	58,1	7,6	6,1

UV (MeOH) λ_{max} 277 nm ε = 6200

RMN ($CDCl_3$)

δ = 2,02 ppm Méthyles sur soufre (6H) s
δ = 2,54 ppm Méthyles en C-2 et C-6 (6H) s

δ = 3,63 ppm Méthylènes en C-3 et C-5 (4H) s
δ = 7,30 ppm Proton en C-4 (1H) s.

Synthèse du dithioéther cyclique 15 :

On utilise la technique de haute dilution.
Réacteur de 5 l contenant de l'éthanol (1,5 l). Une ampoule contient le dibromure 16 (5,71 g) mis en solution dans du benzène (60 ml) auquel on a rajouté 240 ml d'éthanol.
Une autre ampoule contient le bis thiolate de sodium du composé 18 préparé par action de la soude (1,66 g) en solution dans un minimum d'eau sur le bis marcaptan 18 (6,44 g) dissous dans un mélange éthanol-benzène (4-1).
Volume total 300 ml.
A l'éthanol à reflux on ajoute goutte à goutte en 4 h les réactifs. Après addition on maintient le reflux 0,5 h.
On évapore le solvant sous vide. Le produit obtenu est chromatographié sur colonne de silice (200 g).
Le mélange acétate d'éthyle méthanol 95-5 élue le composé 15
Après recristallisation dans le benzène on obtient des cristaux incolores 3,8 g, Rdt. 59%.

Dithioéther cyclique 15 :

F_R = 236-237°
Analyse : $C_{18}H_{22}N_2S_2$ M = 330

Calculé %	C: 65,41	H: 6,71	N: 8,48
Trouvé %	65,4	6,65	8,3

UV (MeOH) λ_{max} 277 nm ε = 10400
épaulement 235 nm ε = 9800

RMN ($CDCl_3$)

δ = 2,38 ppm Méthyles en C-2, C-6, C'-2, C'-6 (12H) s

δ = 3,77 ppm Méthylènes en C-3, C-5, C'-3, C'-5 (8H) s

δ = 7,10 ppm Protons en C-4, C'-4 (2H) s

Action du butyllithium sur le composé 15 :

1er essai :

On opère dans un tétracol de 250 ml muni d'une entrée d'azote, d'un réfrigérant surmonté de la sortie d'azote, d'une "serum cap", la dernière entrée est reliée à un montage de distillation utilisé pour distiller directement le solvant dans le réacteur sous azote sec et désoxygéné. Le réacteur contient le composé 15 (330 mg). On distille dans le réacteur du tétrahydrofuranne (50 ml) sur alumino-hydrure de lithium. On injecte de la tétraméthyléthylène diamine (1 ml). On chauffe la solution à 65-70° en agitant. On injecte le butyllithium (1,2 ml d'une solution 2,5 M dans l'hexane) goutte à goutte pendant 45 min. La solution se colore en orange. On maintient le reflux pendant 1 h. Après refroidissement on ajoute l'iodure de méthyle (1 ml). On observe une légère décoloration avec l'apparition d'un précipité. Après hydrolyse on extrait au chloroforme, sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant. On recueille un résidu visqueux fortement coloré (370 mg) constitué d'un mélange de quatre produits que l'on sépare sur colonne de silice (15 g).

Le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (2,5-7,5) élue le bis sulfure 19 (42 mg). Composé identifié à un échantillon synthétique (RMN, F_R).

Le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (5-5) élue 21 mg d'un produit impur pouvant être le produit de transposition 20 d'après le spectre RMN. Les fractions plus polaires sont constituées d'un mélange de produits complexes (70 mg).

Produit 20 :

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,85 ppm	Méthyles sur soufre	s
δ = 2,62 ppm δ = 2,68 ppm	Méthyles en C-2 et C-6, C'2 et C'6	2s
δ = 3,38-3,75 ppm	Méthylènes en C-5 et C'5	signal complexe
δ = 4,75-4,93 ppm	Protons en α du soufre	"
δ = 5,42 ppm	Protons en C-4 et C'4	s.

Nous n'attribuons pas les valeurs des intégrations, le produit n'étant pas pur.

2ème essai :

On opère comme précédemment :

1mM de produit 15 dans 100 ml de THF

TMEDA (1 ml)

Le butyllithium est additionné en 5 min et le reflux maintenu 40 min. après addition.

Iodure de méthyle (1,5 ml).

Après hydrolyse, extraction au chloroforme et chromatographie sur silice on recueille le bisulfure 19 (50 mg)

Le produit de transposition 20 (7 mg).

Un nouveau produit légèrement plus polaire de structure inconnue (80 mg).

Préparation du OTHP-7 Norbornène 23 et 24 :

Nous effectuons cette réaction à partir d'un mélange d'épimères d'hydroxy-7 norbornène (49) obtenu selon une méthode décrite (le composé anti est majeur). On dissout l'alcool 22 (1,32 g) dans le benzène anhydre (30 ml). On ajoute de l'acide p-toluène sulfonique sec (25 mg). On ajoute le dihydropyrane (1,65 ml) fraichement distillé. On observe un réchauffement de la solution. On maintient le montage à l'abri de l'humidité de l'air. On suit le cours de la réaction par CCM, durée 2 h. On ajoute un peu de carbonate de sodium solide en agitant vigoureusement. Après filtration le solvant est évaporé et le mélange obtenu est séparé sur colonne de silice (120 g).
Le mélange E.P. acétate d'éthyle 98/2 élue l'épimère anti 23 (1,985 g, Rdt 85%)
Le mélange E.P. acétate d'éthyle 97/3 élue l'épimère syn 24 (220 mg, Rdt 10%).

OTHP-7 Norbornène anti 23 :

Huile incolore, distille à 40-50° sous 5.10^{-2} mm Hg.
Analyse : $C_{12}H_{18}O_2$ M = 194

Calculé %	C: 74,19	H: 9,34
Trouvé %	74,0	9,6

IR (CCl_4) 2940 cm^{-1}

RMN (CCl_4)

δ = 0,67-1,94 ppm Méthylène en C-5, C-6, C'-2, C'-3, C'-4 (10H) signal complexe

δ = 2,48-2,71 ppm Protons en C-1 et C-4 (2H) signal large

δ = 3,05-4,22 ppm Méthylène en C'-5, proton en C-7 (3H) signal complexe

δ = 4,42-4,72 ppm Proton en C'-1 (1H) signal large

δ = 5,97 ppm Protons vinyliques (2H) m.

OTHP-7 Norbornène syn 24 :

Huile incolore, distille à 40-50° sous 5.10^{-2} mm Hg.

Analyse : $C_{12}H_{18}O_2$ M = 194

Calculé % C: 74,19 H: 9,34

Trouvé % 74,1 9,4

IR (CCl_4) 1945 cm^{-1}

RMN (CCl_4)

δ = 0,67-1,93 ppm Méthylènes en C-5, C-6, C'-2, C'-3, C'- 4 (10H) signal complexe

δ = 2,67-2,97 ppm Protons en C-1, C-4 (2H) signal large

δ = 3,17-4,17 ppm Méthylène en C'-5, proton en C-7 (3H) signal complexe

δ = 4,40-4,60 ppm Proton en C'-1 (1H) signal large

δ = 5,80-6,08 ppm Protons vinyliques (2H) " .

Synthèse du diol 21 :

L'OTHP-7 Norbornène anti 23 (970 mg) est dissout dans le méthanol (10 ml). La solution est refroidie à -78° par un bain d'acétone et de carboglace. On fait passer un courant d'ozone en agitant magnétiquement. On suit l'évolution de la réaction par CCM. Après 1h on purge le réacteur par de l'azote et on laisse réchauffer la solution. On opère ensuite

dans un bain de glace. On ajoute pendant 30 min. par petites portions du borohydrure de sodium (250 mg) en agitant. L'agitation est maintenue 1 h supplémentaire. Après hydrolyse (4 ml H_2O), on neutralise par du carbonate de sodium et on extrait au chloroforme. On obtient un mélange de trois produits (1,03 g) séparés sur colonne de silice (50 g). L'acétate d'éthyle élue le diol 21 478 mg (Rdt 42%).

Diol 21 :

Huile visqueuse, distille à 120-130° sous 10^{-2} mm Hg.

Analyse : $C_{12}H_{22}O_4$ M = 230

Calculé % C: 62,58 H: 9,63

Trouvé % 62,6 9,7

IR ($CHCl_3$) 3400 cm^{-1} OH

RMN ($CDCl_3$)

δ = 0,82-2,50 ppm Méthylènes C-4, C-5, C'-2, C'-3, C'-4 + Protons en C-1, C-3 (12H) signal complexe

δ = 2,88-3,25 ppm Hydroxyles (2H) signal large

δ = 3,30-4,17 ppm Méthylène en C-6, C-7, C'-5 + Proton en C-2 (7H) signal complexe

δ = 4,53-4,80 ppm Proton en C'-1 (1H) signal large.

Diacétate 25 :

On mélange du diol 21 (250 mg) à de l'anhydride acétique (5 ml) et de la pyridine (5 ml). Après 14 h on hydrolyse (15 ml H_2O) en agitant 3 h. Après extraction au chlorure de méthylène on sèche sur sulfate de sodium.

Le solvant est évaporé sous vide et l'huile obtenue est chromatographiée sur de la silice (3 g). On obtient une huile incolore correspondant au diacétate 25 (265 mg, Rdt 70%).

Diacétate 25

Analyse : $C_{16}H_{26}O_6$ M = 314

Calculé % C: 61,13 H 8,34

Trouvé % 60,8 8,4

IR (CCl_4) 1735 cm^{-1} carbonyles

1240 cm^{-1} ν C-O

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,10-2,50 ppm Méthylènes en C-4, C-5, C'-2, C'-3 C'-4 ; Protons en C-1, C-3 (12H) signal complexe

δ = 2,04 ppm Méthyles sur acétates (6H) s

δ = 3,40-4,23 ppm Méthylènes en C-6, C-7, C'-5 Protons en C-2 (7H) signal complexe

δ = 4,50-4,70 ppm Proton en C'-2 (1H) signal large.

Synthèse du diol 27 :

La réduction du t butyloxy-7 Norbornadiène 47 par l'aluminohydrure de lithium en t butyloxy-7 Norbornène anti 26 n'est pas totale (51). Les proportions relatives sont de 83% de produit 26 pour 17% de produit de départ 47 (Dosage en RMN). On effectue une ozonisation sur ce mélange de produit (cf synthèse du diol 21). La réaction effectuée sur 4,9 g du mélange permet d'isoler après chromatographie sur silice 2 g du diol 27 (Rdt 40% par rapport à 26).

Diol 27 :

Huile incolore, distille à 110-120° sous 10^{-2} mm Hg.

Analyse : $C_{11}H_{22}O_3$ M = 202

Calculé % C: 65,31 H: 10,96

Trouvé % 64,9 10,9

IR ($CHCl_3$) 3400 cm^{-1} OH

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,20 ppm t butyle (9H) s

δ = 1,40-2,20 ppm Méthylène en C-4, C-5 ; Protons en C-1, C-3 (6H) signal complexe

δ = 2,38 ppm Protons sur alcools (2H) s

δ = 3,62 ppm Méthylènes en C-1, C-3 } (3H) d J=4,5Hz

δ = 3,50-3,80 ppm Proton en C-2 } signal larg

Essai de synthèse du diester cyclique 28 :

Nous utilisons la technique de haute dilution.
Réacteur de 5 l contenant 1,2 l de benzène.
Les ampoules à brome contiennent le dichlorure d'acide 6 (1,32 g) et le diol 21 (1,5 g) mélangé à de la triéthylamine (1,78 ml) en solution respectivement dans le benzène (400 ml). On effectue la réaction à chaud (reflux). Durée d'addition des réactifs 8 h 30.
Remarque : Le benzène utilisé pour cette réaction a été distillé sur hydrure de calcium, puis sur potassium directemen dans le réacteur et les ampoules utilisées. La réaction elle-même est effectuée sous un courant d'azote sec.
Après évaporation du solvant, on observe par CCM (solvant d'élution AcOEt-MeOH-AcOH : 90-9-1) la présence de deux produits mineurs à côté d'une tache majeure ne migrant pas.

Une séparation par chromatographie sur colonne de silice (solva d'élution chloroforme, puis mélange chloroforme-méthanol) permet d'isoler respectivement 50 et 75 mg de ces produits inconnus. Nous pouvons exclure la structure du diester 28 à partir des spectres RMN effectués.

Préparation du bis nicotinaldéhyde 32 :

Dans un ballon tricol (250 ml) muni d'une entrée, d'une sortie d'azote et d'une ampoule à brome, on introduit une solution du dichlorure 6 (2,04 g) dans le diglyme anhydre (15 ml).
Le montage est placé sous atmosphère d'azote sec. On refroidit la solution à -78° et on agite magnétiquement. On ajoute par l'ampoule à brome en 2 h une solution de l'hydrure de lithium et de triterbutoxy aluminium (5,5 g) dans le diglyme (100 ml). On maintient l'agitation à -78° pendant 8 h, puis on laisse réchauffer 6 h. L'excès d'hydrure est ensuite détruit par une solution saturée de chlorure d'ammonium. On filtre les sels formés et on rince abondamment à l'éther. Le résidu solide est extrait en continu au soxhlet par l'éther pendant 4 h. Les solutions sont rassemblées et le solvant distillé sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est filtré sur une colonne de silice (20 g).
Le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole (1-1) élue le bis nicotinaldéhyde 568 mg 32 (Rdt 45%) Cristaux blancs purs. F_R = 97-98,5° après recristallisation dans l'éther.

Bis nicotinaldéhyde 32 :

Analyse : $C_7H_5NO_2$ M = 135

Calculé % C: 62, 22 H: 3,73 N: 10,37

Trouvé % 62,1 3,7 10,4

UV (MeOH) λ_{max} 267 nm ε = 2800

λ_{max} 261 nm ε = 3200

λ_{max} 230 nm ε = 5400

IR (KBr) 1690 cm^{-1} carbonyle

RMN ($CDCl_3$)

δ = 8,72 ppm Proton en C-4 (1H) t J=2Hz

δ = 9,41 ppm Proton en C-2, C-6 (2H) d

δ = 10,33 ppm Protons aldéhydiques (2H) s.

Préparation du bis dithiane 30 :

On chauffe à reflux pendant 0,5 h sous azote un mélange du dialdéhyde 32 (270 mg) et de propane dithiol (0,5 ml) en solution dans du chloroforme (50 ml). On laisse refroidir et on ajoute du trifluorure de Bore éthérate (0,5 ml). Il se forme un dépôt visqueux insoluble. On chauffe sous reflux pendant 12 h. On verse ensuite sur de la soude N (100 ml) en agitant vigoureusement. La phase chloroformique est ensuite lavée par de l'eau (3 x 50 ml) puis par une solution saturée de NaCl.
Après séchage sur sulfate de sodium on évapore le solvant. On filtre ensuite sur une colonne de silice (20 g) et on obtient le bis dithiane 30 sous forme d'une poudre que l'on lave à l'éther. Après décantation et séchage on obtient 550 mg du produit (Rdt 85%).

Remarque : Les rendements varient de 60 à 85%

La purification de ces cristaux est malaisée; l'analyse a été effectuée sur un échantillon soigneusement chromatographié.

F_R = 208-211°

Bis dithiane 30 :

Analyse : $C_{13}H_{17}NS_4$ M = 315

Calculé % C: 49,49 H: 5,43 N: 4,44

Trouvé % 49,5 5,4 4,5

UV (MeOH) λ_{max} 270 nm ε = 5300

λ_{max} 264 nm ε = 5100

SM M^+ 315

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,60-2,40 ppm Méthylènes en β des soufres (4H) signal complexe

δ = 2,60-3,40 ppm Méthylènes en α des soufres (8H) signal complexe

δ = 5,17 ppm Protons sur carbones en C-3 et C-5 (2H) s

δ = 7,96 ppm Proton en C-4 (1H) t J=2Hz

δ = 8,68 ppm Protons en C-2 et C-6 (2H) d.

Synthèse du dithiane 34 dérivant du nicotinaldéhyde :

Une solution de nicotinaldéhyde (1 ml), de propane dithiol (1,3 ml) et de trifluorure de bore éthérate (0,5 ml) dans le benzène (30 ml) est chauffée à reflux sous atmosphère d'azote pendant 12 h.

Après refroidissement,on lave successivement par de la soude N (200 ml) par de l'eau (3 x 100 ml), puis par une solution saturée de chlorure de sodium. On rassemble les fractions aqueuses que l'on extrait par du chloroforme (50 ml).
Les fractions organiques sont séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on filtre le produit sur une colonne de silice (50 g). Le mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle élue le dithiane 34 (1,285 g, Rdt 62%). F_R = 77-78° après recristallisation dans l'éther, puis sublimation.

Remarque : la réaction effectuée dans les mêmes conditions dans le chloroforme conduit à la formation d'un mélange de dithiane 34 et de l'acétal 48 . Ce dernier provenant probablement de l'éthanol contenu dans le chloroforme.

Dithiane 34 :

Analyse : $C_9H_{11}NS_2$ M = 197

Calculé %	C: 54,79	H: 5,62	N: 7,10
Trouvé %	55,2	5,5	7,3

UV (MeOH) épaulement 269 nm ε = 2900
λ_{max} 263 nm ε = 3750
λ_{max} 257 nm ε = 3600

RMN ($CDCl_3$)

δ = 2,05-2,32ppm méthylène en β des soufres (2H) signal complexe

δ = 2,83-3,18 ppm méthylènes en α des soufres (4H) signal complexe

δ = 5,20 ppm Proton sur carbone en C-3 (1H) s

δ = 7,27 ppm Proton en C-5 d dédoublé

$J_{H_5}-J_{H_4}$=7,5Hz $J_{H_5}-J_{H_6}$=4,5Hz

δ = 7,84 ppm Proton en C-4 m dédoublé

$J_{H_4}-H_6$=1,5Hz $J_{H_4}-H_2$=2,25Hz

δ = 8,57 ppm Proton en C-6 d dédoublé

δ = 8,73 ppm Proton en C-2 d.

Alkylation de dithiane : Méthode générale :

On opère sous atmosphère d'azote sec et désoxygéné. Dissoudre le dithiane dans le THF distillé sur $LiAlH_4$ directement dans le réacteur. On ajoute par une seringue le TMEDA (tétraméthyl éthylène diamine). Refroidir la solution à la température désirée. Injecter goutte à goutte le lithien en solution dans l'hexane (20% d'excès). On laisse reposer un temps variable. On injecte l'halogénure (excès). Après 5-10 min. on hydrolyse puis extrait au chloroforme.

Alkylation avec la diisopropyl amine :

On ajoute goutte à goutte le butyllithium (1 équivalent) à une solution de diisopropyl amine dans le THF anhydre refroidie à 0°. On laisse reposer 1 h. On refroidit à -78° et on injecte goutte à goutte une solution du dithiane (0,8 équivalent) dans le THF anhydre. On laisse reposer un temps variable, puis on injecte l'halogénure. On opère ensuite comme précédemment.

Alkylation du dithiane 34 :

On effectue la réaction sur 1 mM de dithiane en solution dans 15 ml de THF. On opère comme décrit précédemment: Réactifs : TMEDA 0,45 ml, température -78°, tBuLi 0,66 ml d'une solution 1,8 molaire. On observe une coloration rouge stable après addition de 0,05 ml de tBuLi. On laisse réagir 3 h avant d'ajouter l'iodure de méthyle (0,3 ml). La solution se décolore presque instantanément. Après extraction et évaporation on obtient un produit cristallisé que l'on filtre sur une colonne de silice (5 g). On récupère le dithiane alkylé 35 (200 mg, Rdt 95%).
F_R = 59-60° après sublimation.

Dithiane 35 :

Analyse : $C_{10}H_{13}NS_2$ M = 211

Calculé %	C: 56,82	H: 6,20	N: 6,63
Trouvé %	57,1	6,1	6,6

UV (MeOH) λ_{max} 262 nm ε = 2750
épaulement 257 nm ε = 2650

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,78 ppm Méthyle (3H) s

δ = 1,80-2,20 ppm Méthylène en β des soufres (2H) signal complexe

δ = 2,55-2,90 ppm Méthylènes en α des soufres (4H) signal complexe

δ = 7,30 ppm Proton en C-5 (1H) d dédoublé

$J_{H_5-H_4}$=7Hz $J_{H_5-H_6}$=4Hz.

δ = 8,25 ppm Proton en C-4 (1H) m dédoublé
δ = 8,52 ppm Proton en C-6 (1H) m dédoublé
δ = 9,16 ppm Proton en C-2 (1H) s large

Les constantes de couplage $J_{H_2-H_4}$ et $J_{H_4-H_6}$ n'ont pas pu être déterminées.

Dialkylation du bis dithiane 30 :

On effectue la réaction sur 0,5 mM de bis dithiane 30 dans 20 ml de THF. Le mode opératoire est le même que celui décrit pour l'alkylation du dithiane 34. Les quantités de réactif sont identiques.
On recueille après filtration sur une colonne de silice 160 mg du bis dithiane dialkylé 36.
Rdt : 95%.

Bis dithiane 36 :

Analyse : $C_{15}H_{21}NS_4$ M = 343

Calculé %	C: 52,43	H: 6,16	N: 4,07
Trouvé %	52,4	6,2	4,1

UV (MeOH) λ max = 266 nm ε = 3550

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,87 ppm Méthyles (6H) s
δ = 1,75-2,20 ppm Méthylènes en β des soufres (4H) signal complexe
δ = 2,60-3,05 ppm Méthylènes en α des soufres (8H) signal complexe
δ = 8,85 ppm Proton en C-4 (1H) signal non résolu
δ = 9,12 ppm Protons en C-2,C-6 (2H) s large.

Monoalkylation du bis dithiane 30 :

Même mode opératoire que pour la dialkylation.
Quantités de réactifs : bis dithiane 30 0,5 mM
TMEDA 0,25 ml
tBuLi 0,36 ml (sol. 1,8 molaire : 0,06 ml sont nécessaires pour avoir une coloration rouge stable)
MeI 0,5 ml.
On recueille après filtration sur colonne de silice 130 mg d'un mélange de produit monoalkylé 37 et dialkylé 36.
Rdts évalués en RMN : Produit monoalkylé 37 55%
Produit dialkylé 36 22%.
Une séparation partielle des deux produits est possible par chromatographie sur colonne de silice.

Bis dithiane monoalkylé 37 :

F_R = 160-161° après recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Analyse : $C_{14}H_{19}NS_4$ M = 329

Calculé %	C: 51,02	H: 5,81	N: 4,25
Trouvé %	51,1	5,8	4,2

UV (MeOH) λ_{max} = 268 nm ε = 3550

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,77 ppm Méthyles (3H) s
δ = 1,67-2,33 ppm Méthylènes en β des soufres (4H) signal complexe
δ = 2,54-2,86 ppm méthylènes en α des soufres (dithiane en C-5) (4H) signal complexe

δ = 2,86-3,20 ppm méthylènes en α des soufres (dithiane en C-3) (4H) signal complexe

δ = 5,23 ppm Proton sur carbone en C-5 (1H) s

δ = 8,37 ppm Proton en C-4 t $J_{H_4-H_2}$=2Hz $J_{H_4-H_6}$=2Hz

δ = 8,60 ppm Proton en C-6 d

δ = 9,11 ppm Proton en C-2 d.

Alkylation du phényl dithiane 40 :

Nous opérons selon le mode opératoire décrit sans utiliser de TMEDA.

Réactifs : phényl dithiane 40 784 mg (4 mM)

BuLi 2 ml (4,8 mM)

La coloration de la solution est orange. Durée 6 h à -78°

MeI 1 ml.

Après hydrolyse, extraction au chloroforme et filtration sur silice, nous obtenons 650 mg du phényl dithiane alkylé 49 (Rdt 80%).

Phényl méthyl dithiane 49 :

F_R = 31-34° après sublimation sous 10^{-2} mmHg

Analyse : $C_{11}H_{14}S_2$ M = 210

Calculé % C: 62,80 H: 6,71

Trouvé % 63,1 6,9

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,78 ppm Méthyle (3H) s

δ = 1,70-2,17 ppm Méthylène en β des soufres (2H) signal complexe

δ = 2,35-2,88 ppm Méthylènes en α des soufres (4H) signal complexe

δ = 7,10-8,15 ppm Protons aromatique (5H) signal complexe.

Préparation du monosulfoxide 41 dérivant du phényl dithiane 40

On ajoute à une solution de phényl dithiane 40 (1,96 g) dans l'acide acétique (150 ml) de l'eau oxygénée (1 ml d'une solution à 110 vol.). Après 5 h on traite par une solution de soude 2,5 N jusqu'à pH 6, puis on termine la neutralisation par une solution de carbonate de sodium. Après extraction au chloroforme, sèchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, on obtient le monosulfoxide 41 que l'on sublime à 130° sous 10^{-2} mmHg.
On obtient 1,95 g (Rdt 92%).

Phényl dithiane monosulfoxide 41 :

F_R = 148-148,5°

Analyse : $C_{10}H_{12}OS_2$ M = 212

Calculé %	C: 56,56	H: 5,70
Trouvé %	56,7	5,8

IR (KBr) 2900 cm^{-1} C-H aromatiques
1030 cm^{-1} S=O

RMN ($CDCl_3$)

δ = 2,17-3,0 ppm Méthylènes en α et β du soufre + 1H en α du sulfoxide (5H) signal complexe

δ = 3,27-3,83 ppm 1H du méthylène en α du sulfoxide (1H) signal complexe

δ = 4,57 ppm Proton benzylique (1H) s

δ = 7,40 ppm Aromatiques (5H) s.

Préparation du pyridine dithiane monosulfoxide 38 :

On opère comme pour la synthèse du composé 41 (Rdt 94%).

F_R= 130-131,5° après recristallisation dans acétone-éther de pétrole, puis sublimation à 115° sous 10^{-2} mmHg.

Analyse : $C_9H_{11}NOS_2$ M = 213

Calculé %	C: 50,67	H: 5,20	N: 6,57
Trouvé %	50,9	5,1	6,6

UV (MeOH) λ_{max} = 263 nm ε = 3600

IR (KBr) 1020 cm^{-1} S=O

RMN ($CDCl_3$)

δ = 2,22-3,28 ppm Méthylènes en α et β du soufre + 1H en α du sulfoxide (5H) signal complexe

δ = 3,28-3,83 ppm 1H du Méthylène en α du sulfoxide (1H) signal complexe

δ = 4,65 ppm Proton sur carbone en C-3 (1H) s

δ = 7,32 ppm Proton en C-5 (1H) d dédoublé

$J_{H_5-H_4}$=8Hz $J_{H_5-H_6}$=5Hz

δ = 7,75 ppm Proton en C-4 (1H) q dédoublé

$J_{H_4-H_6}$=2Hz $J_{H_4-H_2}$=2,5Hz

δ = 8,62-8,78 ppm Protons en C-6 et C-2 (2H) m.

Préparation du bis monosulfoxide 39 dérivant du bis dithiane 30

Même façon de procéder que pour la synthèse du sulfoxide 41
Rdt supérieur à 90%. La purification est difficile.
F_R= 204-206° après recristallisation dans le mélange méthanol acétate d'éthyle.

Analyse : $C_{13}H_{17}NO_2S_4$ M = 347

Calculé % C: 44,92 H: 4,93 N: 4,03

Trouvé % 45,0 4,8 4,0

IR (KBr) 1020 cm^{-1} S=O

UV (MeOH) λ_{max} = 271 nm ε = 4200

RMN ($CDCl_3$)

δ = 2,35-3,20 ppm Méthylènes en α et β du soufre + 1H en α du sulfoxide (10H) signal complexe

δ = 3,35-3,85 ppm 1H des méthylènes en α du sulfoxide (2H) signal complexe

δ = 4,64 ppm Protons sur carbones en C-3 et C-5 (2H) s

δ = 7,82 ppm Proton en C-4 (1H) t $J_{H_4-H_2}$ =2Hz

δ = 8,72 ppm Protons en C-2, C-6 (2H) d.

Alkylation du composé 41 :

On effectue cette alkylation avec la diisopropyl amine selon le mode opératoire décrit.

Réactifs : 1 mM du dithiane sulfoxide 41

2,85 mM d'isopropyl amine lithium

Durée 1 h à -78°

Iodure de méthyle 0,5 ml, on laisse réagir 10 mn. Après filtration sur colonne de silice (25 g) on obtient un mélange du composé de départ (22%) et du phényl méthyl dithiane monosulfoxide 42 (63%). (% déterminé en RMN).

Composé 42 :

F_R = 130-132° après sublimation

Analyse : $C_{11}H_{14}OS_2$ M = 226

Calculé % C: 58,37 H: 6,23

Trouvé % 58,3 6,2

IR (KBr) 1020 cm^{-1} S=O

RMN ($CDCl_3$)

δ = 1,92 ppm Méthyle (3H) s

δ = 1,85-3,0 ppm Méthylènes (6H) signal complexe

δ = 7,25-7,80 ppm Aromatiques (5H) signal complexe.

Références bibliographiques :

(1) B. Vennesland, F.H. Westheimer dans W.D. McElroy et H.B. Glass (Eds), The mechanism of enzyme action, J. Hopkins Baltimore, 1954, 357.

(2) R.U. Lemieux, J. Howard, Can. J. Chem., 1963, 41, 308.

(3) J.W. Cornforth et all., Biochem. Biophys. Res. Comm., 1962, 9, 371.

(4) C.P. Fawcet, N.O. Kaplan, J. Biol. Chem., 1962, 237, 1709.

(5) M. Jung, Thèse de doctorat d'Etat, Strasbourg, No d'ordre CNRS AO 4834.

(6) N.O. Kaplan, M.M. Ciotti, J. Biol. Chem., 1956, 221, 823 et 833.

(7) A.M. Stein, J.K. Lee, C.D. Anderson, B.M. Anderson, Biochem., 1963, 2, 1015.

(8) H.R. Mahler, J. Douglas, J.Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 1159
H. Theorell, Fed. Proc., 1961, 21, 967
K. Wallenfels, H. Sund, Biochem. Z., 1957, 329, 59.

(9) C. Bränden, Communication Privée.

(10) E.M. Kosower, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 3497.

(11) V. Prelog, Pure and Appl. Chem., 1964, 9, 119.

(12) D.C. Dittmer, R.A. Fouty, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 91.

(13) F.H. Westheimer, R. Abeles, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 5459.

(14) U.K. Pandit, F.R. Mas Cabré, Chem. Comm., 1971, 552.

(15) E.M. Kosower, Biochem. Biophys. Acta, 1962, 56, 474.

(16) F.H. Westheimer, R.H. Abeles, R.F. Hutton, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 712.

(17) J.J. Steffens, D.M. Chipman, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 6694.

(18) R. Linstead, E.A. Brande, J. Hannah, J. Chem. Soc., 1960, 3249, 3257.

(19) F.H. Westheimer, B.E. Norcross, P.E. Klinedienst Jr., 1962 84, 797.
(20) J.S. McGuire, G.M. Tomphins, Fed. Proc., 1960, 19, A 29.
(21) D.C. Dittmer, J.M. Kolyer, J. Org. Chem., 1962, 27, 56.
(22) T.C. Bruice, R.N. Huffmann, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 6243.
(23) K.A. Schellenberg, F.H. Westheimer, J. Org. Chem., 1965, 30, 1859.
(24) W.A. Ayer, K. Piers, Chem. Comm., 1965, 541.
(25) H. Dugas, R.A. Ellison, Z. Valenta, K. Wiesner, C.M. Wong, Tetrahedron Letters, 1965, 1279.
(26) R.L. Letsinger, P.T. Lansbury, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 935.
(27) R.C. Cookson, E. Crundwell, Chem. Ind., 1959, 703.
(28) P.E. Shaw, J. Org. Chem., 1966, 31, 2116.
(29) S. Winstein, R.L. Hansen, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 6206.
(30) L. Stéhelin, J. Lhomme, G. Ourisson, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 1650.
(31) C.F. Murphy, W.C. Wildman, Tetrahedron Letters, 1964, 3863.
(32) P.T. Lansbury, F.D. Saeva, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 1890.
(33) J.E. Williams Jr., V. Buss, L.C. Allen, P.R. Schleyer, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 3778.
(34) H. Theorell, P. Chance, Acta Chem. Scand., 1951, 5, 1127.
(35) L. Ernster et all., Eur. J. Biochem., 1971, 23, 203.
(36) M.J. Spiegel, G.R. Drysdale, J. Biol. Chem., 1960, 235, 2499.
(37) J. Ludowieg, A. Levy, Biochemistry, 1964, 3, 373.
(38) H. Meyer, H. Tropsch, Monatshefte, 1914, 35, 782.

(39) K. Ziegler, dans Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie Vol. IV, 2ème partie, 1955, p.738.

(40) R.W. Griffin Jr., R.A. Coburn, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 4638.

(41) W. Baker, K.M. Buggle, J.F.N. Mc Omie, D.A.M. Watkins, J. Chem. Soc., 1958, 3594.

(42) V. Boehelheide, J.A. Lawson, Chem. Comm., 1970, 1558.

(43) V. Boekelheide, W. Pepperdine, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 3684.

(44) J.R. Fletcher, I.O. Sutherland, Chem. Comm., 1969, 1504.

(45) F. Vögtle, L. Schunder, Chem. Ber., 1969, 102, 2677.

(46) H.J.J.B. Martel, M. Rasmussen, Tetrahedron Letters, 1971, 3843.

(47) F. Bohlmann, M. Bohlmann, Chem. Ber., 1953, 86, 1419.

(48) R. Breslow, Organic Reaction Mechanisms, second edition, W.A. Benjamin, inc., New York, 1969, p.64.

(49) P.G. Gassman, J.L. Marshall, Org. Synthesis, 1968, Vol. 48, p.68.
R.H. Hasck, R.D. Clark, G.L. Mayberry, Org. Synthesis, 1968, Vol. 48, p.72.
P.G. Gassman, P.G. Pape, J. Org. Chem., 1964, 29, 160.

(50) C.A. Grob, H.R. Pfaendler, Helv. Chim. Acta, 1970, 53, 2156.

(51) P.R. Story, J. Org. Chem., 1961, 26, 287.
B. Franzus, E.I. Snyder, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 3423.

(52) E.J. Corey, D. Seebach, Synthesis, 1969, 17.

(53) Th. Hylton, V. Boekelheide, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 6887.

(54) J. Kuthan et all., Coll. Czech. Chem. Comm., 1969, 34, 427.

(55) H.C. Brown, B.C. Subba, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 5377.

(56) R. Kuhn, F.A. Neugebauer, Chem. Ber., 1961, 94, 2629.

(57) D. Seebach, B.W. Erickson, G. Singh, J. Org. Chem., 1966, 31, 4303.

(58) G. Stork, L. Maldonado, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 5286.

(59) D. Goldsmith, Communication privée.

(60) S. Oae, W. Tagaki, A. Ohno, Tetrahedron, 1964, 20, 417.

(61) J.P. Sauvage, Thèse de doctorat d'Etat, Strasbourg, p.36.

Propositions données par la Faculté
ou, éventuellement, seconde Thèse :

Strasbourg, le 6 mars 1972
Le Président du Jury,
G. OURISSON

VU et Permis d'imprimer
Strasbourg, le 6 mars 1972

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE

G. OURISSON